FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année 1963 - N° 144

Vaccination antipoliomyélitique dans une pouponnière par le vaccin vivant trivalent

(Souches SABIN)

THESE

PRÉSENTÉE A LA

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le Jeudi 27 Juin 1963

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

PAR

BRIGAUD-CHIDAINE Maryse

Née le 2 Décembre 1930 à NIMES (Gard)

Imp. CHRÉTIEN-PAVIOL - LYON

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41544715_0029

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année 1963 - N°

Vaccination antipoliomyélitique dans une pouponnière par le vaccin vivant trivalent

(Souches SABIN)

THESE

PRÉSENTÉE A LA

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le Jeudi 27 Juin 1963

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

PAR

BRIGAUD-CHIDAINE Maryse

Née le 2 Décembre 1930 à NIMES (Gard)

Imp. CHRÊTIEN-PAVIOL - LYON

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

- PERSONNEL DE LA FACULTE -

M. J. LEPINE : Doyen Honoraire
Membre de L'institut

M. H. HERMANN : Doyen
Correspondant de l'Institut.

MM. M. LEVRAT, Assesseur
L. REVOL, Assesseur

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. COLLET, GUIART, PATEL, LEPINE, TRILLAT, MOURIQUAND, MAZEL, GARIN, GATE, MARTIN, GABRIELLE, SANTY, DUCLOS, GUILLEMINET.

P R O F E S S E U R S

MM. HERMANN	Physiologie A
CIBERT	Clinique Urologique
PONTHUS (détaché à Beyrouth)	Physique Biologique
DECHAUME	Clinique Neuro-psychiatrique et Hygiène Mentale
ROCHET	Thérapeutique Chirurgicale et Chirurgie Opératoire.
CHAMBON	Chimie Organique et Toxicologie
WERTHEIMER	Clinique Chirurgicale B
PAUPERT-RAVAULT	Clinique Médicale B
FROMENT	Clinique et Prophylaxie Cardio-Vasculaires
CROIZAT	Clinique Médicale C
ENSELME	Chimie Biologique et Médicale
MALLET-GUY	Clinique Chirurgicale A
REVOL	Pharmacie Galénique et Matière Médicale
POLOSSON	Clinique Gynécologique
PIGEAUD	Clinique Obstétricale
BOURRET	Médecine du Travail
LEVRAT	Clinique Médicale A
SOHIER	Hygiène et Action Sanitaire et Sociale
BERNHEIM	Clinique Médicale Infantile et Hygiène du premier âge
JOURDAN	Biologie Médicale et Pharmacodynamie
NETIEN	Botanique et Cryptogamie
BERTRAND	Clinique Chirurgicale C
BADINAND	Chimie Analytique Pharmaceutique
DREVON	Pharmacie Chimique et Pharmacologie
ROCHE	Médecine Légale et Déontologie
COUDERT	Parasitologie et Pathologie Exotique
MOUNIER-KUHN	Clinique d'Oto-Rhino-Laryngologie et d'Audio-Phonologie
PAUFIQUE	Clinique Ophtalmologique
THIERS	Clinique de Dermatologie, syphiligraphie et Allergologie
BRUN	Clinique de Pneumo-phtisiologie
CREYSSEL	Clinique Traumatologique des Membres
DARGENT	Clinique Carcinologique
GUICHARD	Anatomie pathologique

MM.	DESPIERRES	Médecine Générale
	ODDOUX	Botanique et Cryptogamie
	De SOLLIERS	Chimie Analytique
	LEJEUNE	Médecine Générale et Thérapeutique
	REBOUILLAT	Chirurgie Générale
	BUFFARD	Electro-Radiologie
	NAUSSAC	Maladies Infectieuses
	ROMAGNY	Pédiatrie
	De MOURGUES François	Stomatologie
	DUROUX	Anatomie
	BOUCHET	Anatomie
	BRETTE	Thérapeutique
	TOMMASI	Anatomie Pathologique
	RIFFAT	Hygiène
	JOUVET	Pathologie Expérimentale
	FAVRE-GILLY	Hématologie
	GIROD	Histologie
	MALLEIN	Chimie Analytique
	GRAS	Chimie Biologique
	PEYRIN	Physique Biologique
	VIALLIER-RAYNARD	Bactériologie
	FAUCON	Biologie Médicale et Pharmacodynamie
	FLANDROIS	Physiologie

AGREGES EN EXERCICE

MM.	PONT	Médecine générale
	VIGNON	Médecine générale
	PLAUCHU	Médecine générale
	TRAEGER	Médecine générale
	DEVIC	Médecine générale
	GARDE	Médecine générale
	PERRIN André	Médecine générale
	LARBRE	Médecine générale
	MORNEX	Médecine générale
	NORMAND	Médecine générale
	FRIES	Médecine générale
	LAMBERT	Médecine générale
	NOEL Gilbert	Médecine générale
	ROBERT	Médecine générale
	MARION Pierre	Chirurgie générale
	MICHAUD	Chirurgie générale
	JAUBERT de BAUJEU	Chirurgie générale
	SAUTOT	Chirurgie générale
	GUILLEMIN	Chirurgie générale
	De MOURGUES Georges	Chirurgie générale
	FRANCILLON	Chirurgie générale
	SAUBIER	Chirurgie générale
	MARET	chirurgie générale
	DESCOTES	chirurgie générale
	MICHOULIER	Chirurgie générale
	BURTHIAULT	Obstétrique

MM.	GIRARD Paul	Pathologie Générale et Expérimentale
	LATARJET	Anatomie
	PEYCELON	Pathologie Chirurgicale
	GIRARD Marcel	Thérapeutique
	VACHON	Pathologie Médicale
	GALY	Physio-pathologie des voies respiratoires
	PAPILLON	Radiologie
	JEUNE	Clinique des Maladies Infectieuses
	GONIN	Hydrologie Thérapeutique, Climatologie et Ecologie Sociale
	MONNET	Bactériologie
	BANSSILLON	Physiologie et Pathologie obstétricales
	CHATONNET	Physiologie B
	GUINET	Clinique Endocrinologique
	TRILLAT	Clinique de Chirurgie Orthopédique
	FREIDEL	Clinique Stomatologique
	MARION Joseph	Clinique de Chirurgie et d'Orthopédie Infantiles
	DORCHE	Matière médicale et législation pharmaceutique
	X.....	Histologie et Embryologie

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

MM.	BERGER	Physique nucléaire appliquée à la médecine
	BERTOYE	Bactériologie
	CIER Jean-François	Physiologie
	MANSUY	Chirurgie Générale

Professeurs en surnombre

MM.	SARROUY	Pédiatrie et Puériculture
	LACROIX	Climatologie
	GOINARD	Thérapeutique Chirurgicale
	LIARAS	Propédeutique Chirurgicale
	COLLET	Chimie Pharmaceutique

PROFESSEURS SANS CHAIRE

MM.	ROMAN	Parasitologie
	CIER André	Pharmacie Chimique et Pharmacologie
	PERROT	Chimie Organique et Toxicologie
	DUMONT	Histologie et Embryologie
	FEROLDI	Anatomie Pathologique
	MORET	Physique Biologique

MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES

MM.	LECUIRE	Neuro-Chirurgie
	REVOL Louis	Médecine Générale
	CREYSSEL Roger	Chimie Biologique
	THIVOLET	Hygiène
	GARIN	Parasitologie
	TOLOT	Médecine du Travail
	PINET	Electro-Radiologie

MM.	DUMONT Martial	Obstétrique.
	GARMIER	Obstétrique.
	GIGNOUX	Oto-Rhino-Laryngologie.
	GAILLARD	Oto-Rhino-Laryngologie.
	FRANCOIS	Pédiatrie et Puériculture.
	BETHENOD	Pédiatrie et Puériculture.
	COLOMB	Dermatologie.
	COLOMB	Médecine légale.
	GUYOTAT	Neuro-Psychiatrie.
	SCHOTT	Neuro-Psychiatrie.
	BONAMOUR	Ophtalmologie.
	HUGONNIER	Ophtalmologie.
	DURAND	Urologie.
	CHASSARD	Electro-Radiologie.
	ALLEGRE	Neuro-Chirurgie.
	FAYSSE	Orthopédie.
	SCHNEPP	Orthopédie.
	KALB	Pneumo-Phtisiologie.
	DUMAS	Stomatologie.

EXAMINATEURS DE LA THESE

MM. SOHIER Président
MONNET
THIVOLET
LARBRE

-=-=-=-=-=-=-

A MES PARENTS

-=-

A MON MARI

-=-

A NOS ENFANTS

-=-

A MES BEAUX PARENTS

-=-

A TOUS CEUX QUI ME SONT CHERS

-=-

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur SOHIER

-=-=-=-

Il nous a confié le sujet de cette thèse et nous a toujours guidée avec beaucoup de bienveillance,

Il nous a fait l'honneur d'accepter de présider notre jury, nous l'en remercions.

Qu'il trouve ici l'expression de notre respect et de notre entier dévouement.

-=-=-=-=-=-

A N O S J U G E S

Monsieur le Professeur MONNET

Nous sommes très touchée qu'il ait bien voulu accepter de juger notre travail.

Qu'il soit assuré de notre respect et croit à notre profonde gratitude.

Monsieur le Professeur Agrégé THIVOLET

Il a bien voulu nous honorer de sa confiance. Nous l'en remercions vivement et le prions de croire à notre respectueuse reconnaissance.

Monsieur le Professeur Agrégé LARBRE

Nous le remercions très respectueusement d'avoir accepté d'être notre juge.

A MADAME LE DOCTEUR GAUDIN

Nous la remercions d'avoir su nous guider avec tant de sûreté et de cordialité.

-=-=-=-=-=-=-=-

A MADEMOISELLE LE DOCTEUR CHARDONNET

Nous souhaitons qu'elle accepte nos remerciements pour nous avoir toujours aussi aimablement aidée.

-=-=-=-=-=-=-=-

AU DOCTEUR BONNET,

Directeur de la pouponnière.

-=-=-=-=-=-=-=-=-

AU DOCTEUR GAY,

Médecin de la pouponnière.

-=-=-=-=-=-=-=-=-

Ils nous ont toujours accueillie avec beaucoup de bienveillance et nous ont accordé toute leur aide.

Qu'ils trouvent ici l'expression de nos remerciements sincères et soient assurés de notre entier dévouement.

-=-=-=-=-=-=-=-=-

A MADAME LA DIRECTRICE

et à ses Assistantes,

-=-=-=-=-=-=-=-=-=-

Nous adressons nos vifs remerciements. Leur collaboration efficace et souriante nous a beaucoup facilité ce travail.

-=-=-=-=-=-=-=-=-

A TOUTES LES TECHNICIENNES

du laboratoire d'Hygiène de la Faculté de Médecine qui ont mis en oeuvre les techniques citées au cours de ce travail.

Nous adressons nos remerciements et savons gré de nous avoir réservé un acceuil cordial, en particulier, aux équipes qui consacrent leur temps et leur savoir aux cultures de tissus a l'isolement des virus poliomyélitiques, aux titrages des anticorps dans les sérums et aux différents contrôles des vaccins.

Leur collaboration nous fut indispensable et précieuse pour mener à bien ce travail.

-=-=-=-=-=-=-=-

C H A P I T R E I

INTRODUCTION

Il est apparu qu'environ 5 % des sujets atteints de poliomyélite sont âgés de moins de un an. Or, la vaccination par le vaccin inactivé, associé aux vaccins antidyphtérique, antitétanique et, éventuellement anticoquelucheux, n'est pratiquée, en général en France, qu'entre les douzième et dix-huitième mois.

D'autre part, les vaccins vivants monovalents ont été l'objet d'un nombre d'études plus important que le vaccin trivalent. Ce dernier présente, pourtant, un avantage pratique indéniable : une même qualité de vaccin, à la même dose, pour les différentes prises successives et les rappels éventuels. Cela devrait faciliter les campagnes de vaccination, dans notre pays, au moins, dont les habitants se rendent si difficilement aux convocations à la date voulue.

Ces raisons nous ont incités à entreprendre l'administration, dans une collectivité d'enfants, du vaccin vivant trivalent (souches Sabin), préparé par les laboratoires Lederle, puisque nous ne disposions pas de vaccin français.

En raison d'incidents de transport, nous n'avions pas une quantité de vaccin suffisante pour le donner, comme il est pratiqué habituellement, en une seule fois, à l'ensemble des enfants. Pendant quatorze mois, nous avons donc vacciné les entrants - en moyenne quatre à cinq par semaine -, aucun de ces enfants n'ayant reçu, au préalable, le vaccin inactivé injectable.

-=-=-=-=-=-=-=-=-=-=-

C H A P I T R E I I

MODALITES DE MISE EN OEUVRE DE LA VACCINATION

CONDITIONS DE L'ETUDE

La pouponnière abrite quatre-vingts enfants de moins de trois ans qui y font un séjour d'une durée moyenne de trois mois. Outre des prématurés venant des maternités ou des services spécialisés de l'Hôpital Debrousse, ces enfants sont des hypotrophiques ou des convalescents d'affections médicales ou chirurgicales. Certains d'entre-eux, porteurs de malformations graves, cardiaques ou encéphaloméningées, restent de douze à vingt-quatre mois. Tous ont déjà fait des séjours de plusieurs semaines en milieu hospitalier.

L'établissement comprend des chambres de six lits, une infirmerie de dix lits tous séparés, pouvant servir d'isolement et un lazaret de vingt lits isolés ou groupés en boxes de trois dans lequel les entrants font un séjour de un mois. Surveillance et soins sont assurés par deux médecins, quatre infirmières puéricultrices et des auxilliaires puéricultrices.

Le vaccin utilisé est un vaccin poliomyélitique vivant. Il avait été préparé avec les souches Sabin par les laboratoires LEDERLE. Quatre lots différents furent utilisés que nous avons appelés A, B, C et D.

. Le vaccin A, qui porte le n° 7-1250-23 avec lequel nous avons vacciné du 4-4-1962 au 25-7-1962, est arrivé à Paris décongelé, après transport en avion. Dix flacons ont été recongelés sans attendre, puis transportés, congelés, de Paris à Lyon le 25-2-1962, et gardés à -50°. Le 30-3-1962, deux de ces flacons, décongelés à +4° sont répartis. Le 5-5-1962, six flacons de vaccin T 7-1250-23 sont rapportés de Paris. Trois sont décongelés et répartis le 8-5-1962, les trois autres le 4-6-1962.

. Le vaccin B porte aussi le n° 7-1250-23 et nous a servi du 1-8-1962 au 8-1-1963. Il est arrivé décongelé à Paris, a été recongelé, puis à nouveau décongelé pendant le transport de Paris à Lyon, le 1-8-1962, il a été réparti le jour même et conservé à -50°.

. Le vaccin C, n° 7-1250-22, est arrivé décongelé à Paris le 8-12-1962, il été recongelé pour le transport à Lyon et a été gardé à -50°. Cinq des six flacons étaient félés. Le seul qui était intact a été décongelé et réparti le 18-12-1962 puis recongelé à -50°. Il

a été utilisé du 10-1-1963 au 23-1-1963.

. Le vaccin D, n° 7-1250-21, est arrivé décongelé à Paris, il a été gardé à + 4° et transporté sans être recongelé en boîte isotherme contenant de la glace, le 20-2-1963. Gardé à + 4°, il a été réparti le 22-2-1963 et placé ensuite au congélateur à - 50°. Nous l'avons utilisé du 22-2-1963 au 21-3-1963.

- En somme, tous ces envois de vaccin sont arrivés décongelés à Paris, ils ont été transportés de Paris à Lyon, soit après recongélation, soit en boîte isotherme à + 4°. A Lyon, ceux qui sont arrivés congelés ont été conservés à - 50°, puis décongelés et répartis en flacons plus petits, contenant le nombre de doses suffisantes pour les vaccinations hebdomadaires. Ceux qui sont arrivés décongelés, ont été immédiatement répartis. Tous les flacons ont été gardés à - 50° jusqu'à utilisation. Le transport du vaccin, du laboratoire à la pouponnière, s'est fait en boîte isotherme contenant de la glace.

Chaque dose de 2 ml est ingérée dans un peu d'eau sucrée stérile, après un repas, ou avant quand l'enfant est un vomisseur. La première dose n'a jamais été donnée plus de sept jours après l'arrivée de l'enfant à la pouponnière dans laquelle nous nous rendions régulièrement chaque semaine ; sauf au cours des trois premières semaines durant lesquelles nous avons vacciné des enfants qui étaient entrés en février ou mars 1962, l'un, même, en septembre 1961. La deuxième dose fut ingérée huit semaines plus tard (20).

Ce vaccin Formule T a la composition suivante :

Type 1 : $10^{5,6}$ DICT 50
Type 2 : $10^{4,7}$ DICT 50
Type 3 : $10^{5,4}$ DICT 50

Les prélèvements de selles sont pratiqués le matin de la première ingestion de vaccin, chez chaque enfant.

De plus, des selles ont été prélevées, chez dix enfants toutes les deux ou trois semaines à partir du 15 octobre 1961 (date du dernier cas de poliomyélite) jusqu'au 4 avril 1962 (date à laquelle nous avons commencé la vaccination). Les selles sont gardées au congélateur à - 25°.

Deux prélèvements de sang sont pratiqués chez tous les enfants, l'un, le matin de la première ingestion de vaccin, l'autre, quatre semaines après la deuxième ingestion.

Après décantation, les sérums sont gardés au congélateur à -25°.

Il a été décidé de vacciner tous les enfants - même ceux âgés de moins de quatre mois -. La vaccination par le vaccin vivant a commencé cinq mois et demi après un cas de poliomyélite et deux mois seulement après que l'on n'ait plus retrouvé de virus poliomyélitique dans les selles des enfants. Les médecins de la pouponnière voulaient tenter une protection maxima, la circulation de "virus vaccin" étant importante, pouvait, grâce au phénomène d'interférence, empêcher le développement de souches sauvages pathogènes. D'autre part, les parents de ces tous jeunes nourrissons n'auraient pas compris que l'on vaccine une partie seulement des pensionnaires de l'établissement, et que l'on refuse à leurs enfants une vaccination anti-poliomyélitique par voie bucale.

TECHNIQUES EMPLOYEES

Elles ont été mises en oeuvre au laboratoire d'Hygiène de la Faculté de Médecine de Lyon.

/ - 1° - / - Recherche des virus dans les selles.

On emploi des primo-cultures de rein de singe (cynomolgus ou Babouin Papio Papio) obtenues après dispersion des cellules par la trypsine et cultivées en solution de HANKS contenant 5 % d'hydrolysat de lactalbumine, additionnée de 10 % de sérum de poulain, filtré et inactivé, et d'antibiotiques.

Ces cultures sont utilisées entre le huitième et le douzième jour après rejet du liquide de culture et remplacement par un milieu de survie (solution de PARKER modifiée par LEPINE).

Préparation des selles : dans des flacons spéciaux contenant des perles de verre sont introduits cinq volumes du milieu nutritif pour cellules, mais dépourvu de sérum, et un volume de selles prélevé aussitôt après décongélation à la température du laboratoire.

Après six minutes d'agitation mécanique, le flacon est placé au congélateur à -25° et y demeure une nuit.

Après décongélation à la température du laboratoire, le flacon est centrifugé, dans une centrifugeuse horizontale type Jouan, à 4.500 tours pendant vingt minutes. Le liquide surnageant est prélevé et inoculé soit immédiatement, soit après un nouveau séjour au congélateur à -25°.

L'extrait de selles est inoculé dans trois tubes : deux tubes avec trois gouttes, le troisième avec six gouttes. Après un séjour de trois heures, à l'étuve à 35°, le liquide est rejeté et remplacé par du milieu de Parker.

Les tubes de cultures ensemencés sont examinés les premier, quatrième, septième, dixième et quatorzième jours et il est procédé

à un deuxième passage systématique sur primo-cultures de rein de singe examinées comme précédemment.

Lorsq'un virus est isolé, on recherche d'abord s'il s'agit d'un virus poliomyélitique. L'identification est effectuée en introduisant dans quatre tubes 0,25 ml de suspension de virus diluée de façon à contenir entre 100 et 1.000 doses infectieuses et en ajoutant à chacun d'eux un volume égal d'un mélange de deux sérums neutralisants comportant respectivement les sérums anti 2 et 3, anti 1 et 3, anti 1 et 2 et un mélange des trois sérums précédents. Le contact sérum-virus est effectué pendant une heure à la température du laboratoire. On inocule deux tubes par mélange de sérum, à raison de 0,2ml par tube du mélange virus-sérum. Les lectures sont effectuées à +1 jour, + 4 jours et + 7 jours.

Les titres des sérums, préparés sur cobaye dans le laboratoire, sont respectivement, pour le type 1 (lot 11-918) : 1/128, pour le type 2 (lot 22-27) : 1/8192 et pour le type 3 (lot 33-56) : 1/724.

Chaque couple de sérum est constitué d'un mélange à parties égales de sérums dilués à 1/10 pour les types 1, 2 et 3, de telle sorte qu'ils sont à la dilution finale de 1/20 dans le mélange.

Il a été vérifié, au préalable, à partir de solutions virulentes, que les mélanges permettent bien l'isolement des virus 1, 2 et 3 et que les virus qui se développent en présence d'un mélange de deux sérums sont bien du type attendu.

/ - 2° - / - Recherche des anticorps neutralisants :

souches de virus : type 1 Mahoney. Type 2 MEF I. Type 3 Sauckett.

Système cellulaire : cellules T1 de Van der Veen, entretenues sur un milieu de croissance avec hydrolysat de lactalbumine dans une solution de HANKS enrichie de 0,5 % de glutamine, 10 % de sérum de veau, filtré et inactivé et des antibiotiques.

Les tubes sont ensemencés avec 30.000 cellules âgées de trois ou quatre jours dans un volume de 1 ml et inoculées trois jours plus tard, le milieu de croissance étant remplacé par un milieu de survie de même composition que le précédent, mais dans lequel le sérum de veau est remplacé par 30 % de liquide amniotique de bovidé.

Epreuve de neutralisation : on mélange 0,25 ml de sérum pur ou dilué, inactivé à 56 ° pendant trente minutes, avec 0,25 ml de virus dilués de telle sorte que l'on ait 100 DICT 50 dans 0,10 ml.

Contact de trois heures à 37°, en agitant trois fois.

Répartition de ce mélange dans deux tubes de cultures de cellules à raison de 0,2 ml par tube dans 1 ml de milieu de survie.

Deux tubes témoins ensemencés avec un mélange de milieu de survie et de dilution de virus correspondant à 100 DICT 50 dans 0,10 ml.

Contrôle de la DICT 50 par un titrage de virus effectué en introduisant 0,10 ml de la dilution de virus ayant servi à la neutralisation des sérums dans les tubes contenant 0,9 ml de milieu de survie et en procédant à des dilutions de 10 en 10, de 10^{-1} à 10^{-4}.

Chaque dilution est ensemencée dans des séries de dix tubes.

Lecture des tubes à un jour, quatre jours et sept jours, date de la fin de l'épreuve. Sont considérés comme négatifs (absence d'anticorps) ceux dans lesquels 50 % ou plus des cellules sont dégénérées.

Le calcul de la DICT 50 est effectué par la méthode de REED et MUENCH. On connaît ainsi le nombre de DICT 50 introduites dans l'épreuve. De plus, la série de neutralisation est contrôlée par des sérums de référence antipoliomyélitiques 1, 2 et 3 dont le titre a été préalablement établi. Ils sont utilisés dans les mêmes conditions que pour la réaction de neutralisation et leur titre doit être retrouvé à une dilution près.

Les anticorps sont recherchés dans le sérum aux dilutions : 1/4, 1/8, 1/16, 1/64, 1/128 et 1/256.

/ - 3° - / - Test de croissance sélective selon la température du milieu ou marqueur T.

Un caractère utilisé pour différencier les souches virulentes des souches atténues est l'incapacité de ces dernières à se multiplier à +40° C ± 0°,1. Les souches se développant à +40° C sont appelées T+, les autres T-. Le test est encore appelé "le test rct/40" (reproducing capacity at a temperature of 40° C).

En pratique, on effectue, pour une souche inconnue dont on veut déterminer s'il s'agit d'une souche virulente ou atténuée, une série de dilutions logarithmiques allant de 10^{-1} à 10^{-9}. On ensemence 0,20 ml de chaque dilution par tube de culture de cellules rénales de singe, en prévoyant quatre tubes par dilution. La moitié des tubes, soit deux tubes par dilution, est portée à l'étuve à +35° C ; l'autre moitié, immergée dans un bain-marie très précis à +40° C ±0,1° C pour les types 1 et 2 et à +40°2 C ±0°,1 C pour le type 3. Au septième jour, on calcule les titres infectieux dans les deux lots. On considère alors que, s'il existe, entre les DICT 50 à +35° C et à +40° C, une différence égale ou supérieure à 5 log, il s'agit d'une souche atténuée. Dans le cas contraire, et en pratique, quand la différence est au plus égale à 2 log, on considère qu'il s'agit d'une souche virulente.

SITUATION EPIDEMIOLOGIQUE DE LA POUPONNIERE ANTERIEUREMENT A LA VACCINATION

Nous nous limiterons à un bilan des cas de poliomyélite survenus dans cette pouponnière depuis sa fondation jusqu'à la mise en oeuvre de la vaccination.

Depuis l'ouverture de l'établissement, en décembre 1956, on relève :

- 1°) Décembre 1957 Françoise A..., un an, entrée depuis vingt-cinq jours. Paraplégie après un état infectieux nécessitant son admission à l'Hôpital de la Croix-Rousse. A la demande de recherche de virus dans les selles, l'Institut Pasteur répond "virus non identifié".

- 2°) Août 1958 Bernard G..., sept mois, entré depuis deux mois. Etat infectieux avec signes méningés, suivi d'une monoplégie crurale gauche. L'enfant est envoyé à l'Hôpital Debrousse. Un virus poliomyélitique de type 1 est isolé dans ses selles par le laboratoire d'Hygiène de la Faculté de Médecine.

- 3°) Juillet 1960 Patrick V..., huit mois, entré depuis cinquante-cinq jours. Monoplégie brachiale gauche dont l'origine poliomyélitique est confirmée à l'Hôpital Debrousse par le Professeur MONNET. Pas de virus identifié dans les selles.

- 4°) Septembre 1960 Christian G..., deux ans, hypotrophie et virage de cuti-réaction. Après quatre-vingt-un jours de présence, boiterie et abolition du réflexe rotulien gauche, justifiant son admission à l'Hôpital Debrousse. Deux réactions de déviation du complément pratiquées pour le type 1, par le laboratoire d'Hygiène de la Faculté de Médecine, sont négatives. Pas de virus dans les selles.

- 5°) Octobre 1960 Yves R..., quinze mois, entré depuis cinquante-cinq jours. Monoplégie incomplète de la jambe gauche et admission à l'Hôpital Debrousse. Isolement d'un virus poliomyélitique type 2 par le laboratoire de la Faculté de Médecine.

- 6°) Novembre 1960 Pierre G..., vingt-deux mois, entré le 3-8-1960, pour son troisième séjour. Trois mois plus tard, lorsque l'enfant s'essaie à marcher, on constate un steppage du pied gauche avec abolition du réflexe achilléen, probablement séquelle d'une poliomyélite passée inaperçue. En septembre, au cours du premier mois de séjour, pharyngoamygdalite.

- 7°) Octobre 1961 Gérard L..., cinq mois, entré depuis deux mois et demi, état infectieux suivi de paraplégie. Virus de type 2 isolé par le laboratoire d'Hygiène de la Faculté de Médecine.

Lors de chacun de ces cas de poliomyélitique, les mesures suivantes sont appliquées :

- hospitalisation de l'enfant atteint ;
- réduction au maximum des injections parentérales et de l'usage des corticoïdes pour tous les pensionnaires de la pouponnière ;
- de plus, pendant un mois, d'une part aucun enfant n'est admis dans l'établissement, d'autre part, aucun des enfants présents à la pouponnière n'est, en principe, autorisé à repartir dans sa famille. Cette dernière mesure n'est pas toujours appliquée avec toute la rigueur voulue, certains parents acceptant difficilement que la séparation d'avec leurs enfants soit prolongée.

En octobre 1960, quand surviennent les deuxième et troisième cas de poliomyélite en quatre mois, des examens de selles, pour la recherche des virus, et des prélèvements de sang, pour le titrage des anticorps neutralisants sont pratiqués simultanément chez dix personnes qui se sont spécialement occupées de ces deux enfants. Ces examens, pratiqués par l'Institut Pasteur de Lyon, ne permettent l'isolement d'aucun virus dans les selles et montrent des taux d'anticorps de l'ordre du 1/16°, sauf dans un cas où le titre est de 1/64°.

A cette date, la vaccination par le vaccin inactivé est recommandée à tout le personnel.

Après le cas de poliomyélite du 15 octobre 1961, la vaccination par le vaccin oral de type Sabin est envisagée à l'instigation du Professeur SOHIER et sous sa responsabilité, avec l'accord du Professeur MONNET et du Docteur ROBIN de la direction de la santé du Rhône.

Il aurait été intéressant d'entreprendre à ce moment la vaccination en masse de la pouponnière afin de constater l'influence du vaccin vivant sur l'apparition de nouveaux cas de poliomylite paralytique (3, 12, 18, 20, 21) et sur la circulation des virus. (3 - 21).

Toutefois, il aurait été difficile de tirer des conclusions, car, à cause de la période de l'année (mi-octobre), il était prévisible que la circulation de virus cesse d'elle-même. D'autre part, si, comme en 1960, de nouveaux cas étaient apparus, il aurait été malaisé de faire la preuve des souches en cause (7), ce qui aurait créé certaines difficultés.

Pour toutes ces raisons, il a été décidé de surseoir la vaccination par le vaccin vivant et de suivre la circulation de virus par des prélèvements de selles hebdomadaires.

Le 25 octobre, une semaine donc après l'apparition de ce cas de poliomyélite, dix prélèvements de selles sont pratiqués :

- chez les quatre enfants qui, au premier étage, occupent, depuis sept semaines au moins, la même chambre que Gérard L... Trois d'entre eux hébergent un virus poliomyélitique type 2, l'autre un entérovirus non poliomyélitique.

- Chez celui qui occupe, seul, la chambre voisine et qui est entré depuis huit mois, on décèle un virus poliomyélitique type 2.

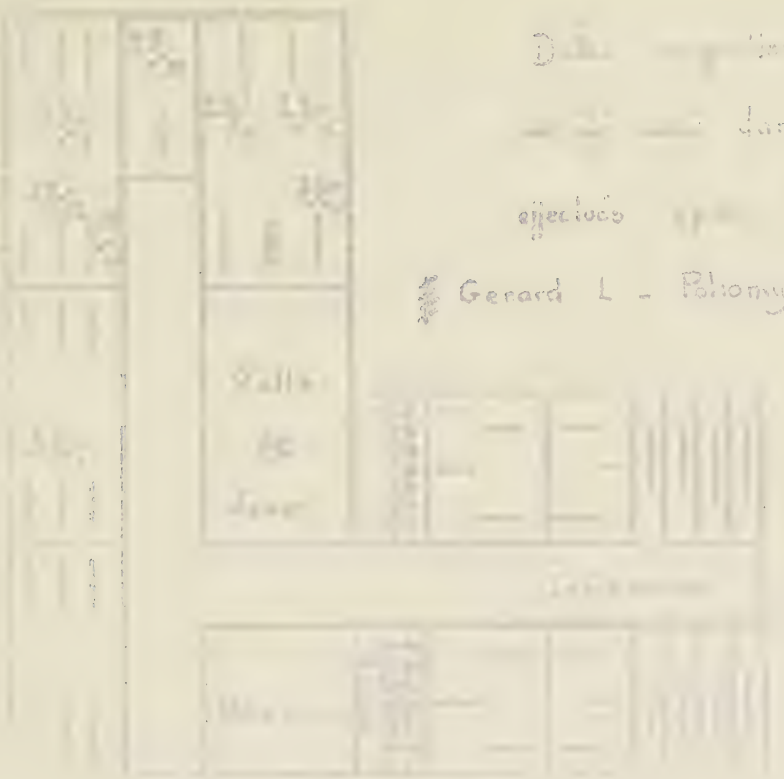
- Chez un enfant d'une autre chambre du même étége, on isole un virus poliomyélitique type 2.

- Chez un enfant de l'infirmerie, même étage également, aucun entérovirus n'est isolé.

- Trois autres prélèvements sont effectués au rez de chaussée ; les selles de deux enfants permettent l'isolement d'entérovirus non poliomyélitiques, celles du troisième, d'un virus poliomyélitique type 1.

Il s'agit là, d'une enfant de vingt mois, entrée depuis cinq semaines, qui est encore au lazaret et ne présente pas de phénomènes pathologiques - tout comme les autres porteurs de virus d'ailleurs.

PLAN De la POUPONNIERE



REZ De CHAUSSEE

Au cours des semaines suivantes, les dix prélèvements ont été faits dans la pouponnière, cinq, au rez de chaussée et, cinq, au premier étage.

La circulation de virus est importante, puisque sur les vingt enfants dont les selles sont examinées le 25 Octobre et le 13 Novembre, quinze hébergent des entérovirus dont sept des virus poliomyélitiques type 2 et un de type 1.

Les prélèvements réguliers de selles permettent de constater plusieurs faits : (voir tableau n° 1)

- progressivement, il y a de moins en moins de prélèvements contenant des entérovirus ;

- les virus poliomyélitiques disparaissent alors qu'apparaissent d'autres entérovirus ;

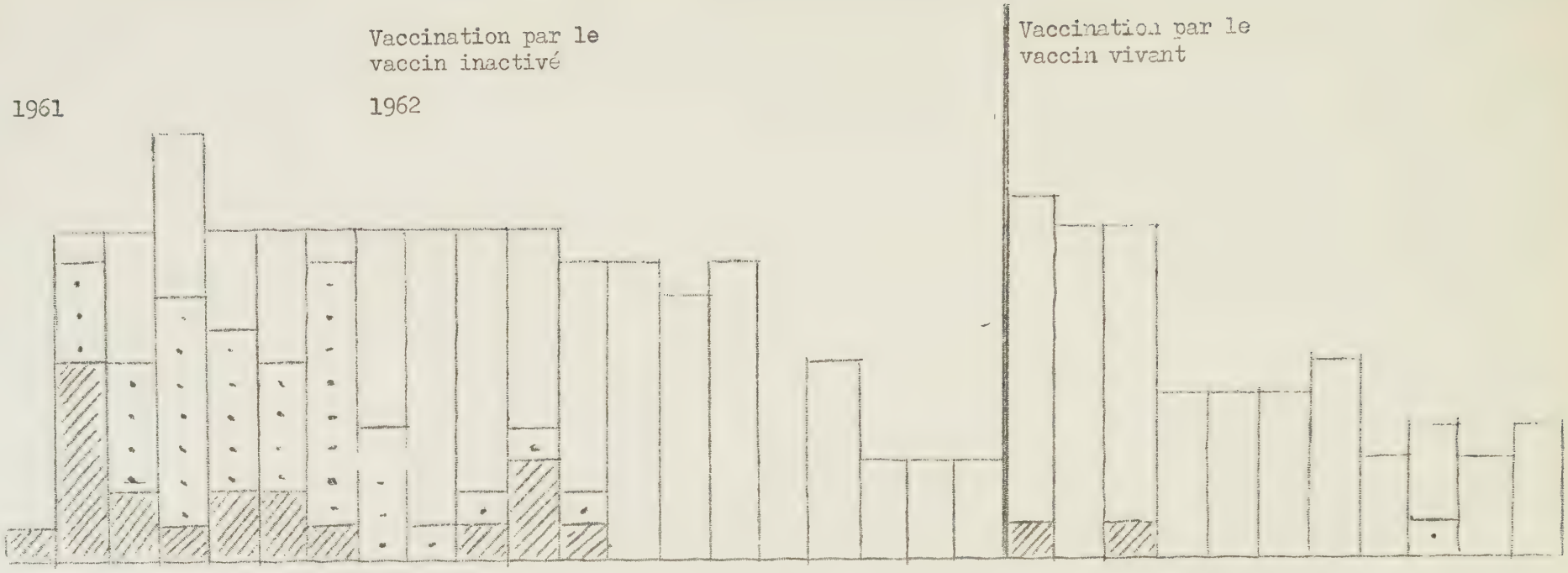
- pendant cette période, sur les dix-neuf prélèvements dans lesquels sont isolés des virus poliomyélitiques : dix-huit sont de type 2 (celui du dernier cas clinique) et un seul, nous l'avons vu, de type 1 ;

- en trois mois et demi, il y a arrêt progressif et spontané de la circulation de virus, puisqu'à partir de février tous les examens de selles sont négatifs.

Toutefois, les médecins de l'établissement, pour tenter d'éviter l'apparition de nouveaux cas et, en accord avec le directeur de la santé, décident de mettre en oeuvre la vaccination par le vaccin inactivé. Elle a été entreprise courant janvier.

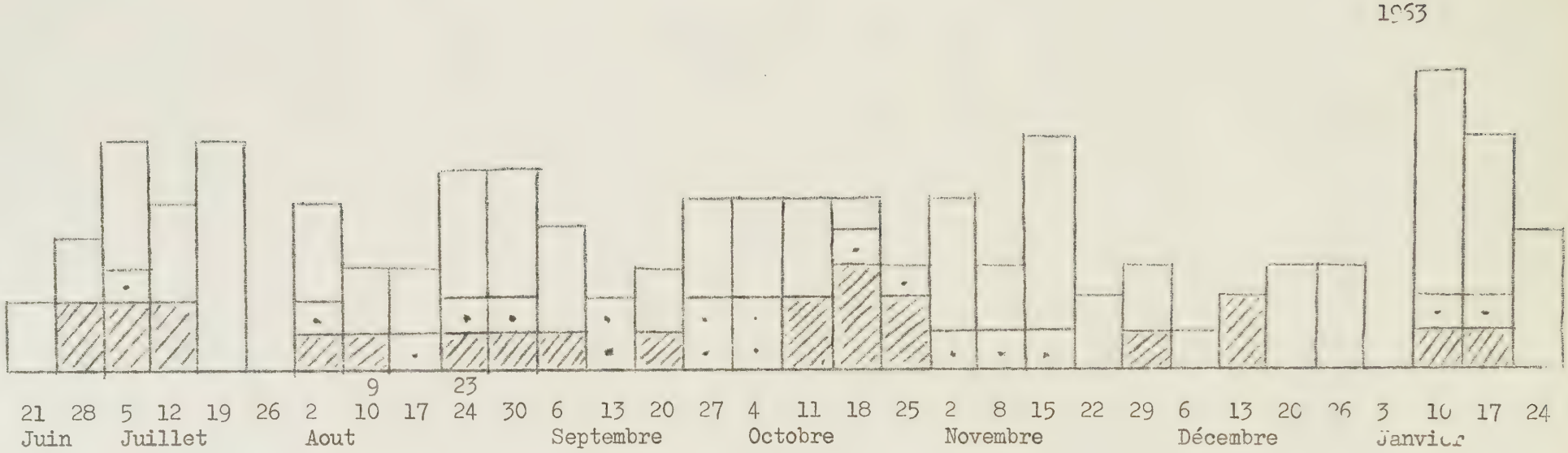
A la date du 30 janvier 1962, donc, tous les enfants ont reçu le vaccin inactivé. En février et mars, les nouveaux venus ne reçoivent pas de vaccin injectable, ils recevront deux fois 2 ml de vaccin vivant trivalent, à partir du 4 avril, tous, quel que soit leur âge.

Cette décision est prise afin de ne pas faire courir, aux nourrissons, âgés de moins de quatre mois, le risque de contamination par des virus-vaccin, en circulation, qui auraient retrouvé, après passage humain, une certaine neurovirulence - bien que ce risque soit théorique, (5, 6, 10, 11, 15, 18) et ne s'accompagne pas d'augmentation du pouvoir pathogène (20).


Vaccination par le vaccin inactivé
Vaccination par le vaccin vivant
1961
1962
14 25 13 21 12 19 26 3 9 16 23 30 6 13 20 28 6 13 20 27 4 12 19 26 3 10 17 24 31 7 14
Octobre Nov. Décembre Janvier Février Mars Avril Mai Juin

| | | |

TABLEAU I



P1		1	2	1				1*										1*	2*	1*					1						1			
P 2		1		1			1	1*			1	1		1						1							1							
P 3										1								2*	3*	1*							1				1			
E			1				1		1	1	1		2		2	2		1	1		1	1								1	1		
To tal	2	4	7	5	7	0	5	3	3	6	6	4	2	3	5	5	5	5	3	5	4	7	2	3	1	2	3	3	0	9	7	4		
PPA			1	1	1																					1								
PPS			1	1	1													1																

P P Att = Polio Présumée Atténuée
P P S = Polio Présumée Sauvage

* 2 types de virus poliomyélitiques ont été isolés chez le même enfant

ETAT SANITAIRE DE LA POUPONNIERE AU COURS DE LA VACCINATION DU 4 AVRIL 1962 au 30 MAI 1963

Aucun accident paralytique, pas plus d'ailleurs qu'aucune autre manifestation pathologique grave, n'est observé pendant les dix mois que dure la vaccination ni au cours des quatre mois qui suivent, chez aucun des cent-quatre-vingt-dix-huit enfants qui ingèrent le vaccin vivant trivalent.

- 134 d'entre eux ingèrent les deux doses de vaccin sans aucun dommage.

- Les incidents que nous avons notés ont consisté en atteintes rhino-pharyngées et en troubles digestifs.

Le moment est venu d'insister sur le fait que cette pouponnière médicale reçoit des enfants ayant besoin de surveillance parce que prématurés, convalescents d'affections assez souvent digestives ou appartenant à des milieux sociaux tels qu'ils ont vécu dans des conditions d'hygiène anormales. Les séjours relativement prolongés que ces enfants ont effectués en milieu hospitalier, toujours infecté, explique, comme nous le constaterons plus loin, que nous ayons trouvé aussi peu de triples négatifs - même parmi les plus de six mois - (22 % de la collectivité et 31 % seulement des plus de six mois). Depuis sa fondation, la pouponnière a toujours hébergé des enfants dont la majorité avait des troubles digestifs.

- 64 des cent-quatre-vingt-dix-huit vaccinés présentent, au cours de leur séjour, des troubles digestifs plus ou moins sévères ou plus ou moins durables. Nous pensons pouvoir ne pas mettre au compte du vaccin vivant les troubles de quarante d'entre eux, qui arrivent convalescents d'affections digestives graves ou qui, durant tout leur séjour, et en particulier avant l'ingestion du vaccin, avaient des selles anormales ou des vomissements fréquents.

ENFANTS PRESENTANT DES TROUBLES
DANS LES JOURS QUI SUIVENT L'INGESTION DE VACCIN VIVANT

N°	NOM	Age en mois	VIRUS ISOLE DANS LES SELLES		TITRE DES ANTICORPS			INCIDENTS	Nbre de JOURS APRES INGESTION
			Jour (I)	Type (2)	T.1	T.2 (3)	T.3		
I08	THE...	Guy	+ I	3	<4	<4	<4	Diarrhée pendant 3 j.	7 I° dose
		sup.6 m	+2I	I+2	<4	≥256	I28		
II3	DER...	Rachida	- I	-	8	<8	NF	Gastroentérite	4 I° dose
		inf.3 m			< 8	≥256	≥256		
II6	LAB...	A.Marie	- I	2	8	I28	I6	Gastroentérite	7 I° dose
		inf.3 m			<4	64	64		
					<4	32	I28		
II8	VIL...	Patricia	- I	-	≤8	≤8	≤8	Entérite I0 j.	5 I° dose
		sup.6 m			64	64	I6		
								Tr.dig. : 5 j.	30 I° dose
I32	ESC...	Christ.	- I	E	<4	8	<4	Rien	I° dose
		sup.6 m			<4	64	I28	Rhinoamygdalo-bronchopathie	I 2° dose
I37	REY...	Daniel	- I	-	<4	<4	<4	G.entérite sévère	5 I° dose
		sup.6 m			<4	≥256	32	anorexie,angine	8
								T.dig. majeurs	I7
								T° par affection respiratoire	I 2° dose
								pharyngite	I0
								varicelle	II
I42	NAR...	Gabrielle	- I	I+3	<4	<4	<4	G.entérite sévère : I0 j.	I I° dose
		sup.6 m			<4	I6	<4		
I49	BEN...	Farida	- I	-	non fait			Plusieurs selles Vomiss : 3 j.	I I° dose
		sup.6 m							
I59	BLA...	Yvonne	- I	-	64	8	8	Tr.dig. : I0 j.	4 I° dose
		inf. Im			I28	≥256	32		

(1) : Date du prélèvement par rapport à la vaccination.
- 1 = la veille de la vaccination.

(2) : Type de virus isolé dans les selles
- = pas d'entérovirus. E = Entérovirus non poliomyélitique.

(3) : Ière ligne : titre des anticorps avant vaccination.
2ème ligne : titre des anticorps après vaccination.

ENFANTS PRESENTANT DES TROUBLES
DANS LES JOURS QUI SUIVENT L'INGESTION DE VACCIN VIVANT

N°	NOM	AGE en mois	VIRUSISOLE DANS LES SELLES		TITRE DES ANTICORPS			INCIDENTS	Nbre DE JOURS APRES INGESTION	
			Jour (1)	Type (2)	T.1	T.2 (3)	T.3			
63	BIC... Patrice	sup.6 m	- 1	-	32 8	4 ⩾ 256	32 64	Rhinobronchopathie asthmatiforme.	3	I° dose
64	BIC... Philippe	sup.6 m	- 1	-	8 8	8 ⩾256	I6 64	Rhinobronchopathie asthmatiforme.	3	I° dose
65	CHO... Lakdar	inf.6 m	- 1	-	<4 64	<4 ⩾256	8 I28	Bronch.asthm. G.entérite + bronchite 8 j.	2 II	I° dose I° dose
67	RAC... Gérard	sup.6 m	- 1 +84	- E	<4 4	<4 ⩾256	<4 I28	Selles nombr.	qq. j.	I° dose
73	BAA... Yamina	inf.1 m	- 1 + 7 +I4 + 70	- - - -	I6 I6	< 4 ⩾256	I28 ⩾256	Tr.dig. sans gravité ni perte de poids Diarrhée lég.	1 1	I° dose 2° dose
74	BON... Eric	inf.3 m	- 1 + 7 +I4	- -	<4 <4	< 4 I6	I28 ⩾256	Entérite E Coli O III B 4	4	I° dose
75	BON... Véronique	inf.3 m	- 1 + 7 +I4	- 3	<4 I6	<4 ⩾256	I28 ⩾256	Entérite E Coli O III B 4	4	I° dose
79	TUR... Martine	inf.1 m	- 1 + 7 +I4	- - -	I28 32	8 64	⩾256 64	Tr.dig. sans alt.état gén.	2	I° dose
97	BAI... Danielle	inf.5 m	+ 1	-	<4 32	<4 I28	<4 <4	G.entérite pend. IO j.	IO	I° dose
98	BAI... Ghislaine	inf.5 m	+ 1	1+2	<4 32	<4 64	<4 <4	G. entérite sans perte de poids Pharyngite Diarr.Vomis. Amélioration	7 8 I4 25	I° dose I° dose I° dose I° dose
I04	BUY... Agnès	inf.1 m	- 1	-	I28 32	32 ⩾256	<4 64	Diarrhée vomissements.	7	I° dose

Chez ces quarante-quatre enfants les troubles se répartissent comme suit :

33 troubles digestifs variés sans altération de l'état général ;
3 convalescents de gastro-entérite grave, troubles persistants ;
4 gastro-entéropathie associée à une bronchopathie ;
2 rhino-bronchite asthmatiforme ;
2 vomissements persistants associés à une plicature gastrique vérifiée par un examen radiographique.

44

Il reste vingt enfants pour lesquels il n'avait pas été signalé d'affection nettement caractérisée avant leur entrée à la pouponnière et chez lesquels on a constaté, au décours de la prise du vaccin - sans qu'il soit possible d'ailleurs d'affirmer une relation de cause à effet - les troubles suivants :

3 rhino-bronchopathie, un à trois jours après ingestion ;
2 troubles digestifs associés à affection bronchique ;
2 gastro-entérite sévère, un à six jours après ingestion ;
11 diarrhée, vomissements un à quatorze jours après ingestion - sans gravité ni perte de poids - ;
2 entérites pour lesquelles un examen de selles révèle la présence de E Coli O III B 4.

20

Pour les deux cas de gastro-entérite sévère et pour les deux cas dus aux E Coli O III B 4, un traitement antibiotique est institué ; dans tous les autres, il n'y a pas d'atteinte de l'état général et tout s'amende sans traitement ou après diète hydrique et arobon.

Les incidents surviennent après ingestion de la première dose de vaccin, pour dix-neuf enfants sur vingt.

Un seul (obs. n° 132) a, au lendemain de la deuxième dose, une rhino-bronchopathie qui dure une dizaine de jours.

Deux enfants sur vingt, présentent des troubles après ingestion des deux doses :

(obs. 73) : troubles digestifs mineurs, après absorption de chacune des deux prises de vaccin,

et (obs. 137) : gastro-entérite sévère cinq jours après ingestion

de la première dose, et le lendemain de la deuxième, rhino-bronchopathie avec élévation de température. Dix jours plus tard, l'enfant a la varicelle.

- Aucun des enfants n'a présenté d'incidents cutanés (16).

- De décembre 1962 à mars 1963, il y a une épidémie de varicelle.

Durant cette période de quatorze mois, quatre décès surviennent, il s'agissait de trois enfants porteurs de malformations graves et d'une enfant prématurée débile.

- D... Marie-Angèle (observ. n° 150), née à terme dont nous ne connaissons pas le poids de naissance, arrive à la pouponnière le 26-10-1962, âgée de quatre mois et demi, pesant 4,200 kg et mesurant soixante centimètres. Cette enfant présente une encéphalopathie majeure : microcéphalie, quadriplégie, cécité, comitialité et hypotonie importante. Elle a, de plus, une petite fente palatine et est alimentée uniquement par gavage.

Elle fait plusieurs poussées fébriles dont la dernière est liée à une bronchopathie par encombrement broncho-alvéolaire, s'accompagnant à l'examen radioscopique, du 11-12-1962, d'une image de condensation du sommet gauche.

Le 13-12-1962, au cours de la journée, l'enfant présente des pauses respiratoires.

Le 15-12-1962, il n'y a pas d'amélioration au point de vue pulmonaire et le coeur est rapide avec un dédoublement du deuxième bruit. L'enfant qui est en collapsus est reprise par sa famille ce jour-là et meurt le 30-12-1962.

Le 2-11-1962, sept jours après son entrée à la pouponnière, elle a ingéré une dose de vaccin vivant trivalent.

A ce moment, elle avait dans ses selles un entérovirus non poliomyélitique. Quarante-et-un jours après absorption du vaccin débute la bronchopathie avec pauses respiratoires. Le décès survient cinquante-neuf jours après la vaccination.

- C... Pascale (observ. n° 160), prématurée débile, pesant deux kilos à la naissance, est admise à la pouponnière à son dixième jour. Sa mère a eu, au cours du quatrième mois de grossesse, une éruption roséoliforme avec BW +++, traitée par l'association pénicilline-bismuth.

Huit jours plus tard, le 21-11-1962, elle est envoyée à l'Hôpital Debrousse pour difficultés d'alimentation, troubles digestifs et courbe de poids non satisfaisante. Elle a très mauvais aspect, il est nécessaire de la gaver et un examen de selles révèle la présence de E Coli O 127 B 8.

Elle n'est maintenue en vie que grâce aux perfusions. Ses troubles digestifs n'étant plus considérables, le 3-12-1962, on reprend progressivement l'alimentation au lait féminin et on supprime les antibiotiques.

Le 5-12-1962, l'enfant meurt sans incident particulier.

Elle ne présente pas de signes cliniques de syphilis, la vérification anatomique permet de constater que les organes sont normaux.

Cette enfant prend, deux jours après son entrée à la pouponnière, une dose de vaccin vivant trivalent, six jours plus tard elle a une gastro-entérite à O 127 B 8 qui nécessite son hospitalisation. Le décès survient quatorze jours après l'hospitalisation, soit vingt jours après l'ingestion de vaccin.

F... Pierre (observ. n° 81), jumeau, né à terme qui arrive, le 6-7-1962, à la pouponnière à l'âge de quatre mois, pesant 5,800 kg et mesurant cinquante-six centimètres. C'est un enfant d'aspect somatique normal excepté la calotte cranienne qui, quoique fermée, est de volume particulièrement réduit. Le séjour de cet anencéphale est troublé par des épisodes convulsivants isolés puis subintrants qui ne cèdent qu'aux injections de Gardénal.

Dans le courant du mois de décembre, l'enfant est atteint de bronchopathie dyspnéisante qui, contre toute attente, est finalement résolutive par un traitement de Terramycine injectable.

Le 30-12-1962, au matin, décès brutal.

Cet enfant a ingéré deux prises de vaccin vivant trivalent, le 12-7-1962 et le 6-9-1962, soit six jours et soixante-cinq jours après son arrivée. Nous n'avons pu pratiquer chez lui les prélèvements de sang. Un prélèvement de selles effectué le matin de la première ingestion révèle qu'il est porteur de virus poliomyélitique de type 2 atténué. Lors d'un prélèvement suivant, sept jours plus tard, il était porteur de virus poliomyélitique de type 2.

Le décès survient brutalement cent treize jours après absorption de la deuxième prise de vaccin vivant.

F... Françoise (observ. n° 99) entre à la pouponnière le 8-8-1962, à l'âge de un an, présentant une hydranencéphalie, confirmée par un examen électro-encéphalographique, avec signes fonctionnels d'hypertension intra-cranienne et crises convulsives généralisées assez fréquentes malgré un traitement par le Gardénal. Sa circonférence cranienne est de cinquante-quatre centimètres.

Le 8-9-1962, l'enfant très dyspnéique, cyanosée, ayant une expectoration spumeuse, est mise sous oxygène et on commence un traitement antibiotique.

Le 11-9-1962, elle est admise à l'Hôpital Debrousse où, après un épisode aigu par fausse route probable, elle reprend son aspect normal.

Le 26-9-1962, elle revient à la pouponnière. Cinq jours plus tard elle est ré-hospitalisée pour un nouvel épisode de bronchopneumonie dyspnéisante.

Le 2-11-1962, à l'Hôpital, l'enfant présente un état de mal comitial, s'accompagnant d'un encombrement pulmonaire avec dyspnée et spume aux lèvres évoquant l'oedème aigu du poumon, malgré l'inhalation d'oxygène et un traitement tonicardiaque. Après de multiples incidents dyspnéiques, avec pauses, et des rémissions, l'enfant meurt sans paroxysme plus aigu le soir du 15-11-1962.

Aucun prélèvement sanguin n'a été effectué par nos soins chez cette enfant. Elle a absorbé une dose unique de vaccin vivant le 9-8-1962, le lendemain de son arrivée à la pouponnière, sans sembler en être affectée. Elle a été hospitalisée, une première fois, trente jours, et une deuxième fois, cinquante-quatre jours après ingestion du vaccin, son décès survient quatre-vingt-dix-huit jours après la vaccination.

La circulation de virus dans la pouponnière au cours de la vaccination :

Au premier jour de la vaccination, le 4 avril, les quatre-vingts enfants se répartissent en deux groupes :

- les quarante-trois entrés après le 6 février, dont les selles après un maximum de sept jours de présence, ne contiennent pas d'entérovirus - et qui ingèrent le vaccin vivant avec les nouveaux venus ;

- les trente-sept autres ont reçu, en janvier, des injections de vaccin inactivé, il recevront dans les mois suivants les deuxième et troisième injections - et n'ingèrent pas le vaccin vivant. Leur groupe s'amenuise peu à peu : le 26 juin, ils sont douze. Toutefois, à cause des malformations graves de certains, en fin de vaccination, un an plus tard, quatre d'entre eux restent encore.

Nous avons porté sur le tableau 1 les résultats des examens de selles hebdomadaires.

- Le premier jour de la vaccination, on décèle, chez un enfant de sept mois, présent depuis trois semaines et sans réactions pathologiques, un virus de type 3, dans un prélèvement effectué juste avant l'ingestion. Il s'agit donc d'un virus sauvage.

- La semaine suivante, deuxième de la vaccination, pas de virus isolé dans les selles.

- Parmi les dix prélèvements de la troisième semaine de vaccination, un seul permet d'identifier, chez un enfant de onze mois, entré depuis neuf jours et ne présentant pas lui non plus de phénomène pathologique, un virus de type 2 qui se comporte, au marqueur thermique, comme un virus atténué.

- Du 26 avril au 28 juin, pendant neuf semaines, aucun entérovirus n'est décelé.

- A partir du 28 juin, virus poliomyélitiques et autres entérovirus reparaissent peu à peu, avec une fréquence de plus en plus grande. Certains enfants hébergent simultanément deux types de virus poliomyélitiques, rien dans les conditions de vie n'ayant changé, par ailleurs, à la pouponnière.

Durant cette période, s'il est possible de déceler des entérovirus à peu près chaque semaine, comme pendant les mois qui suivirent le cas clinique d'octobre 1961, il faut cependant noter que leur diffusion est beaucoup moins importante. La majorité des enfants n'en hébergent pas, au moment du prélèvement, après un à sept jours de présence dans l'établissement. Ces entérovirus sont, soit des virus

sauvages importés dont la diffusion saisonnière reprend sans provoquer de poliomyélite paralytique, soit des virus atténués contaminant les nouveaux dès leur arrivée.

Il aurait été utile de préciser les modalités de diffusion des trois types de "virus-vaccin", d'une part, et d'éventuels virus sauvages, d'autre part. Il aurait fallu pour cela procéder à des prélèvements chez tous les enfants de la pouponnière et à différentes périodes. Cela n'a malheureusement pas été possible. Nous avons dû nous limiter à un prélèvement effectué avant vaccination. L'identification des souches isolées chez ces enfants au cours de la vaccination aurait exigé la mise en oeuvre de plusieurs méthodes. Nous ne pouvons donner que les résultats obtenus par l'étude des modalités de développement des virus à diverses températures. Il est évident que les constatations faites après mise en oeuvre de ce marqueur thermique ne constituent qu'une orientation et qu'elles ne peuvent conduire qu'à une présomption relative à la nature "atténuée", du type "virus-vaccin", ou "sauvage" des souches isolées. C'est la raison pour laquelle, dans le tableau 1 on devra lire pour : S "présumé sauvage" et pour : A "présumé atténué".

-=-=-=-=-=-=-=-=-=-=-

C H A P I T R E I I I

RESULTATS

A - ESSAIS D'APPRECIATION DE L'EFFICACITE DE LA VACCINATION.

a) - Observation clinique.

Nous devons rappeler que dans cette pouponnière il y a eu sept cas de poliomyélite en cinq ans, soit plus de un cas par an, aux dates suivantes :

- Décembre 1957 : 1 cas virus non identifié ;
- Août 1958 : 1 cas virus type 1 ;
- 1959 : 0
- Juillet 1960 : 1 cas virus non identifié ;
- Septembre 1960 : 1 cas virus non identifié ;
- Octobre 1960 : 1 cas type 2 ;
- Novembre 1960 : 1 cas non identifié ;
- Octobre 1961 : 1 cas type 2.

Pendant une période de vingt-deux mois, d'août 1958 à Juillet 1960, laps de temps bien supérieur à la durée de notre étude, aucun enfant n'a présenté de poliomyélite paralytique ni de méningite. Nous ne pouvons donc affirmer que c'est la maladie inapparente conférée par le virus atténué ou les phénomènes d'interférence au niveau du tube digestif qui ont empêché les manifestations cliniques de l'affection, du 4 avril 1962 au 31 mai 1963, soit pendant quatorze mois.

Certains des virus isolés dans les selles, au jour de la première ingestion, - un à sept jours après l'entrée de l'enfant - se sont comportés, à l'épreuve du marqueur thermique, comme des souches atténuées, d'autres, comme des souches sauvages. Il est donc probable que des "virus-vaccin" atténués ont circulé dans cette pouponnière. On peut admettre, par ailleurs, que des virus "sauvages", donc vraisemblablement pathogènes, ont été importés dans cette collectivité et ont pu y diffuser.

C'est ainsi que le 28 juin, un enfant de deux mois (sur quatre entrants), - le 5 juillet, un enfant de trois mois (sur sept entrants) - et le 12 Juillet un enfant de deux mois (sur cinq entrants) entrés tous trois depuis deux jours, hébergent tous trois un virus de type 1 sauvage. Pendant trois semaines consécutives, donc, des virus "sauvages" ont été importés dans la collectivité, sans qu'aucune

manifestation morbide, méningée ou paralytique, imputable à des virus pathogènes ait été constatée.

Notons au passage que ces trois porteurs répondent de façon différente au type 1 : le premier, qui avait un titre initial de 8, acquiert un titre supérieur ou égal à 256 - le second conserve un titre inférieur à 4 - et le troisième, dont le titre était égal à 4, a, après vaccination, un titre inférieur à 4. Tous trois s'immunisent valablement contre les deux autres types antigéniques puisque leurs titres initiaux sont au moins quadruplés. Ce qui est remarquable étant donné leur jeune âge.

De même, le 18 octobre, un virus probablement sauvage de type 3 est isolé dans les selles d'un enfant de deux mois et demi, entré depuis cinq jours. Les titres de cet enfant sont passés de 16 à 4 pour le type 1 - de 32 à 64 pour le type 2 - et de 4 à 16 pour le type 3. Il était envoyé à la pouponnière pour gastro-entérite itérative.

- b) Etude immunologique :

Elle a été effectuée en procédant au titrage des anticorps neutralisants immédiatement avant vaccination et quatre semaines après la deuxième prise de vaccin. La méthode utilisée est indiquée page 8 . Les titres des anticorps ont été indiqués par l'inverse de la dilution à laquelle le sérum protégeait au moins un tube sur deux contre l'effet cytopathogène de $\pm$ 100 DICT 50 engagés dans l'épreuve de neutralisation. En accord avec d'autres observateurs, nous avons admis que les enfants dont le sérum dilué au quart ne neutralisait pas le virus poliomyélitique étaient négatifs, et de ce fait, non protégés contre la poliomyélite, du moins par leurs défenses humorales.

Nous avons admis que tout vacciné chez lequel le titre d'anticorps après vaccination était quatre fois plus élevé que celui avant la vaccination avait acquis une immunité humorale. En ce qui concerne les sujets n'ayant pas, avant vaccination, d'anticorps neutralisants dans le sérum dilué au quart, et qui après vaccination avaient un

titre de 8, nous avons admis que ce titre avait été augmenté quatre fois. En effet, ils ne pouvaient avoir, au maximum, des anticorps que dans le sérum dilué au demi.

1°) - Résultats globaux :

Les titrages des anticorps portent sur cent-soixante-six enfants et non sur les cent-quatre-vingt-dix-huit qui ont ingéré le vaccin, en raison de l'impossibilité dans laquelle nous nous sommes trouvés d'effectuer le deuxième prélèvement sanguin à trente-deux d'entre eux.

En raison des incidents survenus au cours du transport il n'a pas été possible d'utiliser le même lot de vaccin, ce qui nous a conduit à diviser les enfants en plusieurs groupes suivant les vaccins qu'ils ont ingérés :

vaccin	A + A	59 enfants	moins	6 restent	53
vaccin	A + B	32 enfants	moins	6 restent	26
vaccin	B + B	61 enfants	moins	11 restent	50
vaccin	B + B ou C	6 enfants	moins	0 restent	6
vaccin	B + C	11 enfants	moins	4 restent	7
vaccin	B + D	9 enfants	moins	1 restent	8
vaccin	B ou C + D	9 enfants	moins	3 restent	6
vaccin	C + D	11 enfants	moins	1 restent	10
		198		32	166

Tous ingérèrent deux prises, de 2 ml chacune, d'un vaccin trivalent, formule T, à huit semaines d'intervalle. Nous avons étudié, les réponses humorales des enfants des trois premiers groupes qui comptent respectivement cinquante-trois, vingt-six et cinquante enfants. Nous avons constaté que les résultats sont tout à fait superposables et indépendants du lot de vaccin ingéré, c'est pourquoi nous ne les étudierons pas, ici, séparément.

Nous avons noté, dans le tableau II, le résultat global de la vaccination, c'est-à-dire, par tranches d'âge de un mois et par type antigénique, le nombre d'enfant dont le titre des anticorps neutralisants a été augmenté dans les proportions que nous avons indiquées plus haut.

TABLEAU II

Nombre d'enfants dont le titre a augmenté de 4 fois au moins après vaccination

Age en mois	Nombre d'enfants	Type 1	Type 2	Type 3		Type 1	Type 2	Type 3
inf. 1	23	I°/23°°	9/23	7/20 (3)°°°	77 enfants dont l'âge est inférieur à 4 mois	I5/76 (I9,7 %)	45/77 (58,4 %)	32/70 (45,7 %)
inf. 2	I4	0/I4	6/I4	4/I4				
inf. 3	24	5/23 (1)	I6/24	I0/20(4)				
inf. 4	I6	9/I6	I4/I6	II/I6				
inf. 5	8	5/8	8/8	5/8	I7 enfants de 4 à 6 mois	II/I7 (64,7 %)	I6/I7 (94,I %)	I2/I7 (70,5 %)
inf. 6	9	6/9	8/9	7/9				
sup. 6	72	36/70 (2)	64/67 (5)	59/67 (5)	72 enfants de 6 mois à 3 ans	36/70 (5I,4 %)	64/67 (95,5 %)	59/67 (88,I %)
Total des enfants de 4 mois à 3 ans	89	47/87	80/84	7I/84	Soit :	54 %	95,2 %	84,5 %

o : Nombre d'enfants dont le titre a augmenté de 4 fois au moins après vaccination.

oo : Nombre total de vaccinés.

ooo: Les chiffres entre parenthèses indiquent le nombre d'enfants dont le titre avant vaccination était I28 et dont la montée réelle d'anticorps sera appréciée ultérieurement par un autre titrage.

Nous constatons, comme nous nous y attendions, que les nourrissons de moins de quatre mois s'immunisent mal : 19, 7 %, 58, 4 % et 45,7 % respectivement pour les types 1, 2 et 3.

Certes, ces nourrissons, porteurs d'anticorps maternels passifs, n'ont pas quadruplé leur titre, cependant le schéma n° III sur lequel nous avons noté, pour les dix-sept enfants de moins de quatre mois du troisième groupe, les valeurs des anticorps avant et après vaccination, nous permet de constater que, pour les types 2 et 3, dix des dix-sept enfants ont un titre qui a augmenté. Alors que pour le type 1, dont le pouvoir immunisant est sûrement moindre, quatre seulement d'entre eux ont augmenté leur titre, les treize autres l'ont vu décroître. La vaccination de ces tout jeunes nourrissons n'a donc pas été tout à fait inefficace, même sans tenir compte d'autres effets du vaccin vivant, dont le phénomène d'interférence et l'action sur la muqueuse intestinale ainsi que le système lymphoïde que nous ne pouvons évaluer.

Toutefois, nous avons exclus ces jeunes enfants lorsque nous avons calculé les taux de conversion qui portent donc uniquement sur les quatre-vingt-neuf enfants de plus de quatre mois (soit 53 % de nos vaccinés).

Les taux de conversion sont, respectivement, pour chacun des types : 1, 2 et 3 :

- pour les enfants de quatre mois à six mois : 64,7 %,- 94,1 % et 70,5 %
- pour les enfants de six mois à trois ans :.. 51,4 %, 95,5 % et 88,1 %

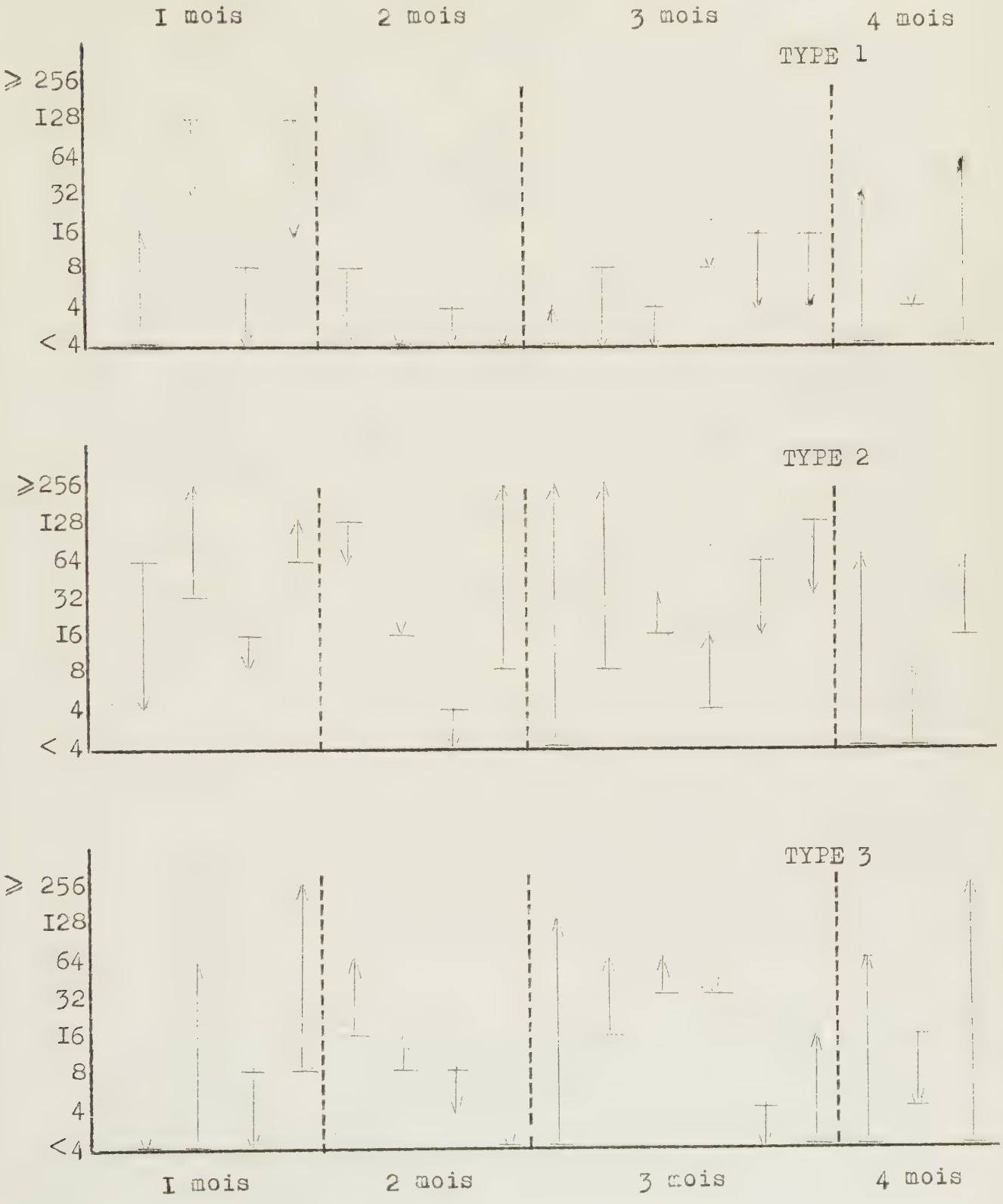
et pour l'ensemble des enfants de quatre mois à trois ans : ..... 54 %, 95,2 % et 84,5 %

Nous avons dû ne pas tenir compte des enfants qui avaient un titre d'anticorps, avant vaccination, supérieur ou égal à 128 car nous n'avons pu, à ce jour, évaluer l'augmentation de leur titre, lorsqu'il y en a eu une. Nous avons, par contre, tenu compte de ceux dont le titre élevé a diminué malgré la vaccination.

Ce qui explique, par exemple, que, pour les vingt-trois enfants de moins de un mois, nous disions que un sur vingt-trois a quadruplé son titre pour le type 1 (tableau 1) alors que sur le tableau IV nous constatons que trois enfants ont un titre supérieur à 128 : c'est que ce titre a diminué. Tandis que, pour le type 3, nous indiquons

TABLEAU III

Variations du titre des anticorps de I7 enfants de moins de 4 mois du 3ème groupe



— : titre avant vaccination ⩛ : titre 4 semaines après 2° dose
⩛ : titre inchangé

que sept enfants sur vingt, seulement, ont quadruplé leur titre, les trois dont le titre avant vaccination était supérieur ou égal à 128 l'ont vu augmenter, nous ne savons pas dans quelle proportion, nous les excluons donc.

2°) - Résultats suivant l'âge des enfants :

Les titres des anticorps avant et après vaccination sont indiqués sur les tableaux IV, V et VI, suivant l'âge des enfants exprimé en mois.

Des remarques générales se dégagent :

- les titres trouvés lors du premier prélèvement (première partie de chacun des trois tableaux), sont dans l'ensemble de plus en plus bas à mesure que l'on a affaire à des enfants plus âgés. Cela correspond à la diminution des anticorps maternels en l'absence de toute infection.

A partir du quatrième mois, la majorité des titres est inférieure ou égale à 8. Ont un titre inférieur à 4, respectivement pour les types 1, 2 et 3, 25 %, 22 % et 33 % des enfants âgés de moins de quatre mois, et 73 %, 66 % et 58 % des enfants âgés de plus de quatre mois.

- Les titres trouvés quatre semaines après ingestion du vaccin, restent dans l'ensemble ce qu'ils étaient pour la plupart des nourrissons de moins de quatre mois.

- Pour les enfants plus âgés, les titres augmentent, pour le type 2, trois ont un titre < 4 et cinquante ont un titre ≥ 256 et pour le type 3, neuf ont un titre inférieur à 4 et vingt-huit un titre supérieur ou égal à ≥ 256. Pour le type 1, les titres s'échelonnent : vingt-deux ont un titre inférieur à 4, douze un titre supérieur ou égal à 256.

En somme, plus les enfants sont jeunes, plus leurs titres avant vaccination sont élevés et moins bonne est leur immunisation. Il apparaît donc que n'ont été valablement vaccinés, pour les types 2 et 3, dans l'ensemble, que les enfants âgés de plus de quatre mois. Les réponses au type 1 ont été, au cours de cette étude, peu satisfaisantes quel que soit l'âge des enfants.

TABLEAU IV

Comparaison entre les titres d'anticorps avant et après vaccination

Type 1

AVANT VACCINATION								APRES VACCINATION							
Titre anticorps	Age en mois 1	2	3	4	5	6	+6	Age en mois 1	2	3	4	5	6	+6	Titre anticorps
⩾ 256							I			2	I	I		I2	⩾ 256
I28	3	1					1	1		1	3		1	5	I28
64	3										3	I	2	6	64
32	6	I	I	I			3	2			2	2	I	3	32
I6	6	3	4			I	3	4	I	I	I	I	2	I0	I6
8	I	2	8	3	2		4	3	3	4		I	1	9	8
4	2	3	3	6			9	6	I	4	2		I	5	4
< 4	2	4	7	6	6	8	5I	7	9	II	4	2	I	22	< 4
TOTAL	23	I4	23°	I6	8	9	72	23	I4	23	I6	8	9	72	

° : 23 et non 24 car la réaction de neutralisation pour un enfant n'a pu être effectuée pour le type 1.

TABLEAU V

Comparaison entre les titres d'anticorps avant et après vaccination

Type 2

AVANT VACCINATION								APRES VACCINATION							
Titre anticorps	Age en mois 1	2	3	4	5	6	+ 6	Age en mois 1	2	3	4	5	6	+ 6	Titre anticorps
⩾ 256	I	I		I			5	5	5	6	8	3	6	41	⩾ 256
I28		4						2		6	I	2	2	I6	I28
64	8	I	3				2	5	4	I	3	2		7	64
32	2		4	I	I		2	3	I	5	I			4	32
I6	4	2	3	3	I		4	3	2	5	I	I		I	I6
8	3	2	4	4	I	2	6	2			2			I	8
4	I	I	3	4		I	5	2							4
<4	4	3	7	3	5	6	48	I	2	I			I	2	<4
TOTAL	23	I4	24	I6	8	9	72	23	I4	24	I6	8	9	72	

TABLEAU VI

Comparaison entre les titres d'anticorps avant et après vaccination

Type 3

AVANT VACCINATION								APRES VACCINATION							
Titre anticorps	Age en mois 1	2	3	4	5	6	+ 6	Age en mois 1	2	3	4	5	6	+6	Titre anticorps
⩾ 256	I		2				3	4		2	2	I	I	26	⩾ 256
I28	2		2				2	I		2	I		3	I7	I28
64		2	I				4	4	4	8	4	2	2	8	64
32	3	2	2	I		I	5	3	3	3	4	I	I	II	32
I6	4	I	3	3	I		4	3	2	2	2		I	2	I6
8	4	3	2	3		I	6	I	I			I		I	8
4	4	2	3	2	I	I	8	I	I	3	I		I	I	4
< 4	5	4	9	7	6	6	40	6	3	4	2	3		6	< 4
TOTAL	23	I4	24	I6	8	9	72	23	I4	24	I6	8	9	72	

3°) - Résultats obtenus avec les enfants âgés de plus de quatre mois :

Le tableau VII, pour le type 1, le tableau VIII pour le type 2 et le tableau IX pour le type 3 mettent nettement en évidence la façon dont se sont immunisés les quatre vingt-neuf enfants âgés de plus de quatre mois, en fonction du titre d'anticorps qu'ils avaient avant la vaccination.

Nous rappelons que nous ne tenons pas compte des deux, cinq et cinq enfants dont les titres avant vaccination étaient supérieurs ou égaux à 128, respectivement pour les types 1, 2 et 3.

Pour le type 1 - quarante-sept des quatre-vingt-sept enfants (soit 54 %) ont quadruplé le titre qu'ils avaient avant vaccination et trente-neuf des soixante-cinq enfants qui avaient un titre inférieur à 4 (soit 60 %) ont acquis un titre supérieur ou égal à 8.

Pour le type 2 - quatre-vingts des quatre-vingt-quatre enfants (soit 95,2 %) ont quadruplé leur titre et cinquante-six des cinquante-neuf enfants dont le titre était inférieur à 4 ont acquis un titre supérieur ou égal à 8 (soit 94,9 %).

Pour le type 3 - soixante-et-onze des quatre-vingt-quatre enfants (soit 84,5 %) ont quadruplé leur titre et quarante-deux des cinquante-deux enfants dont le titre était inférieur à 4 ont acquis un titre supérieur ou égal à 8 (soit 80,7 %).

Donc, si l'on calcule le taux de conversion, pour chacun des trois types, en ne tenant compte que des enfants âgés de plus de quatre mois, qui avaient, avant vaccination, un titre inférieur à 4, on trouve :

60 % pour le type 1 ; 94, 9 % pour le type 2 ; 80, 7 % pour le type 3.

TABLEAU VII

Nombre d'enfants âgés de plus de 4 mois dont le titre des anticorps a été multiplié par 4

Type 1

TITRE AVANT VACCINATION	TITRE APRLS VACCINATION								Nombre d'enfants	Nombre d'enfants dont le titre a été multiplié par 4
	< 4	4	8	I6	32	64	I28	⩾ 256		
< 4	2I	5	6	8	6	5	5	9	65	39
4	3	I		3		I		I	9	5
8			3	I		I		I	6	2
I6	I		I	I		I			4	I
32			I	I		I			3	0
64									0	0
I28								I	I	0
⩾256							I		I	0
									89	47

TABLEAU VIII

Nombre d'enfants âgés de plus de 4 mois dont le titre des anticorps a été multiplié par 4

Type 2

TITRE AVANT VACCINATION	TITRE APRES VACCINATION								Nombre d'enfants	Nombre d'enfants dont le titre a été multiplié par 4
	<4	4	8	I6	32	64	I28	⩾ 256		
<4	3		I	2	2	6	I5	30	59	56
4					I	I		4	6	6
8						I	5	3	9	9
I6								5	5	5
32					I			2	3	2
64								2	2	2
I28									0	0
⩾ 256						I		4	5	0
									89	80

TABLEAU IX

Nombre d'enfants âgés de plus de 4 mois dont le titre des anticorps a été multiplié par 4

Type 3

TITRE AVANT VACCINATION	TITRE APRES VACCINATION								Nombre d'enfants	Nombre d'enfants dont le titre a été multiplié par 4
	<4	4	8	I6	32	64	I28	⩾ 256		
<4	9	I	2	2	I0	8	I3	7	52	42
4				I	I	2	2	4	I0	I0
8					I		2	4	7	7
I6							2	3	5	5
32		I			I	I	I	2	6	3
64								4	4	4
I28								2	2	0
⩾ 256						I		2	3	0
									89	7I

4°) - Etude des enfants sans anticorps pour les trois types avant vaccination :

Comme il n'a pas été fait de titrage sur sérum pur, nous avons considéré comme "triples-négatifs" les enfants dont les titres, lors du premier prélèvement, étaient inférieur à 4, pour les trois types antigéniques.

Ils sont au nombre de 36 ce qui ne représente que 22 % des cent-soixante-six enfants auxquels nous avons fait les deux prélèvements sanguins. Pourcentage faible dû, pour une part, aux conditions d'hygiène défectueuses dans lesquelles tous ces enfants ont vécu et, pour une autre part, au nombre de très jeunes nourrissons de moins de trois mois (37 % de nos vaccinés) porteurs encore d'anticorps maternels dont la demi-vie est évaluée à vingt-huit jours.

Les deux-tiers de nos triples négatifs ont d'ailleurs plus de six mois. Nous avons noté les réponses sérologiques en tenant compte des âges respectifs des enfants.

Pour le type 1, nous constatons (tableau X), qu'eux aussi, ont acquis des titres d'anticorps extrêmement bas puisque quatorze sur trente-six ont un titre inférieur ou égal à 4 ;

dix-neuf des trente-et-un enfants de plus de quatre mois ont un titre supérieur ou égal à 8 dont neuf un titre supérieur ou égal à 128.

Pour le type 2, tous ont acquis un titre supérieur ou égal à 8, dont vingt-quatre un titre supérieur ou égal à 128.

Pour le type 3, sept enfants ont conservé un titre inférieur à 4, vingt-neuf enfants sur trente-six ont un titre supérieur ou égal à 16, dont treize un titre supérieur ou égal à 128. Des trente-et-un enfants âgés de plus de quatre mois, sept ont conservé un titre 4 et vingt-quatre ont acquis un titre supérieur ou égal à 16 dont onze un titre supérieur ou égal à 128.

Des trente-et-un "triples-négatifs", âgés de plus de quatre mois, dix-neuf, trente-et-un et vingt-quatre ont acquis respectivement pour les types 1, 2 et 3 un titre supérieur ou égal à 8, soit 61 %, 100 % et 77 % de ces enfants.

TABLEAU X

Valeur des anticorps des enfants qui, avant vaccination, avaient pour les trois types un titre inférieur à 4

	Ages en mois																					
	1 mois			2 mois			3 mois			4 mois			5 mois			6 mois			+ 6 mois			
	Types																					
	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	
⩾ 256		I	I					I			I						2		7	I4	5	⩾ 256
I28									I					I			1	I	2	6	5	I28
64											I	I		2		I		I		I	3	64
32								I	I	I		I	2		I	I				I	6	32
I6														I		I		I	3	I	I	I6
8	I						I												2	I		8
4							I												3			4
< 4										I			2		3				7		4	< 4
TOTAL	1			0			2			2			4			3			24			

/ B / - Essais d'appréciation de l'inocuité de la vaccination.

Nous constatons que l'ingestion de vaccin vivant trivalent par les enfants de la pouponnière n'a été responsable d'aucun accident grave - ni chez les contacts qui avaient reçu le vaccin inactivé injectable, en janvier, c'est-à-dire deux mois avant le début de la vaccination - ni chez les entrants avant qu'ils ingèrent le vaccin - ni chez les vaccinés.

Nous devons rappeler que nous n'avons pu procéder à la vaccination de l'ensemble des pensionnaires, en une seule fois, comme il est habituellement fait, mais que, pendant douze mois, nous avons vacciné les entrants, soit en moyenne quatre à cinq enfants par semaine. Tout au long de cette étude, il y a donc eu, chaque semaine, des enfants qui, pendant un à sept jours, pouvaient être contaminés par des nourrissons déjà vaccinés. Certains virus isolés dans les selles de quelques entrants se sont d'ailleurs comportés, à l'épreuve du marqueur thermique, comme des virus atténués. Cette contamination par des "virus-vaccin" après multiplication dans le tube digestif d'enfants, n'a été suivie d'aucun accident ni incident.

Nous pensons que ces faits sont une preuve de l'inocuité du vaccin vivant au même titre que la bénignité des troubles présentés par les vingt enfants dont il a été parlé page 15.

D I S C U S S I O N

De l'étude de l'effet de la vaccination d'une collectivité d'enfants de moins de trois ans, jugé, uniquement par l'élévation du titre des anticorps neutralisants, il ressort qu'avant et après quatre mois d'âge, les nourrissons ne réagissent pas du tout de la même façon.

Ceux âgés de moins de quatre mois n'acquièrent un titre d'anticorps significatif que dans un pourcentage assez faible, respectivement, pour les types 1, 2 et 3, 19,7 %, 58,4 % et 45,7 %.

Certes, la présence d'anticorps maternels à un titre assez élevé gêne l'élaboration de leurs propres anticorps (8). Toutefois, certains d'entreu eux, ayant un titre bas, ou même inférieur à 4, ne sont pas immusés.

D'autres qui avaient, avant vaccination, un titre d'anticorps assez élevé, l'ont augmenté tout de même. Il semble donc que ce facteur ne soit pas seul en cause.

Peut être faut-il invoquer la présence, dans leur tube digestif, de virus entériques qui, par interférence, auraient empêché la multiplication des virus atténués ? Dans les selles de sept enfants furent isolés, juste avant l'ingestion de vaccin, des virus poliomyélitiques :

- virus poliomyélitique type 1, présumé sauvage, isolé dans les selles de trois enfants : pour le type 1, un seul a un titre qui, de 8, devient supérieur à 256, un autre conserve un titre inférieur à 4 et le troisième qui avait un titre égal à 4 le voit devenir inférieur à 4. Tous trois quadruplent, au moins, leurs titres d'anticorps pour les type 2 et 3 ;

- virus type 2, présumé atténué, isolé dans les selles d'un enfant. Son titre d'anticorps pour le type 2, de 16 devient inférieur à 4. Pour les type 1 et 3, ces titres passent, respectivement, de 32 à inférieur à 4 et de 16 à 4 ;

- virus type 2, qui n'a pas été soumis à l'épreuve du marqueur thermique, isolé dans les selles de deux enfants. L'un, a pour le type 2 un titre d'anticorps qui passe de 8 à 256, il conserve pour les types 1 et 3 des titres inférieurs à 4. L'autre, a pour le type 2, un titre de 128 qui devient égal à 32, pour le type 1, son titre qui était égal à 8, devient inférieur à 4, et pour le type 3, son titre passe de 16 à 128.;

- virus de type 3, présumé sauvage, isolé dans les selles d'un enfant. Cet enfant dont le titre pour le type 3 était inférieur à 4 acquiert un titre égal à 16, pour le type 1, son titre passe de 16 à 4 et, pour le type 2, il passe de 32 à 64.

En somme, certains de ces enfants acquièrent, pour le type de virus poliomyélitique qu'ils hébergent au moment de l'ingestion, un titre d'anticorps significatif, d'autres ont un titre qui reste inchangé ou qui décroît.

Il est probable que plusieurs faits concourent à ce que ces nourrissons de moins de quatre mois n'augmentent pas leurs titres de façon aussi satisfaisante que leurs ainés. A la valeur du titre des anticorps maternels, à l'importance des phénomènes d'interférence avec des entérovirus, il faut peut-être ajouter le rôle des bactéries entériques (17), le passage des anticorps dans le méconium au cours de leur métabolisme ce qui gêne la multiplication des virus (4 - 9) et la difficulté qu'ont les tout jeunes enfants à élaborer des anticorps.

Les enfants de plus de quatre mois ont été vaccinés de façon assez satisfaisantes pour les types 2 et 3 puisque, respectivement pour ces deux types, 95,2 % et 88,1 % d'entre eux ont quadruplé leur titre. Pour le type 1, 54 % d'entre eux seulement ont quadruplé leur titre.

Il est tout à fait remarquable que :

quel que soit le lot de vaccin et le moment de l'année,

quel que soit l'âge des enfants,

que ceux-ci aient ou non hébergé dans leurs selles des entérovirus poliomyélitiques ou autres,

qu'ils aient présenté, ou non des troubles avant l'ingestion,

que celle-ci ait semblé, ou non, déterminer chez eux une réaction quelconque,

que, quel que soit le titre des anticorps pré-existants,

que, dans tous les cas, donc, la réponse au type 1 soit aussi peu satisfaisante. En effet, le tableau 11 met en évidence que seuls 19,7 % des enfants âgés de une semaine à quatre mois, ont quadruplé leur titre initial pour le type 1, alors que 58,4 % et 45,7 % d'entre eux ont quadruplé leur titre pour les types 2 et 3.

Si l'on ne tient compte, ce qui est plus juste, que des plus de quatre mois, (quatre-vingt-neuf enfants) il y en a 54 %, 95,2 % et 84,5 % qui ont, respectivement pour chacun des trois types antigéniques, quadruplé leur titre initial.

Il ne semble pas que cela soit dû à des phénomènes d'interférence au niveau du tube digestif : dans le tableau XI, nous avons indiqué le nombre d'enfants qui, hébergeant des virus poliomyélitiques au jour de l'ingestion de vaccin, ont un titre d'anticorps qui a augmenté de façon significative. A deux d'entre eux, nous n'avons pu pratiquer de prélèvements sanguins, les dix-neuf autres ne se sont ni mieux ni plus mal immunisés que les enfants qui, au jour de l'ingestion, n'hébergeaient pas d'entérovirus :

dans ce groupe 6/19 ont quadruplé leur titre initial pour le type 1 - 15/19 pour le type 2 - 10/19 pour le type 3. Soit, si l'on ne tient compte que des plus de quatre mois : 5/12 - 11/12 - et 6/12 pour chacun des trois types.

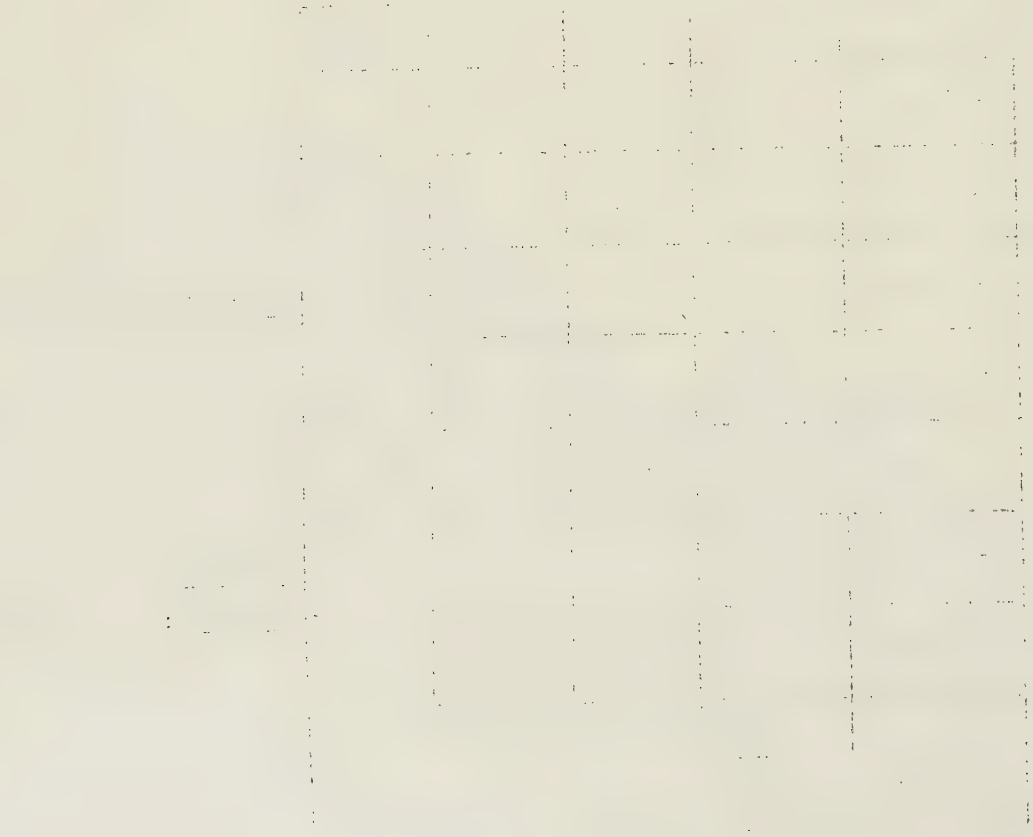
T A B L E A U X I

ENFANTS QUI HEBERGEAIENT DES VIRUS POLIOMYELITIQUES ET ONT MULTIPLIE LEUR TITRE PAR QUATRE

Age	Nombre	Type 1	Type 2	Type 3
- 1 mois	2	0/2	1/2	0/2
- 2 mois	1	0/1	1/1	0/1
- 3 mois	4	1/4	2/4	4/4
- 4 mois	0			
- 5 mois	3	1/3	3/3	0/3
- 6 mois	0			
6 mois	9	4/9	8/9	6/9
	2 ponctions non faites			
Total :	21			

Tout âge : 6/19 15/19 10/19

Plus de 4 mois : 5/12 11/12 6/12



Par ailleurs, les vingt enfants qui semblent avoir été incommodés par le vaccin vivant ont, dans l'ensemble, répondu de la même façon. Des dix-neuf auxquels nous avons pu faire les deux prises de sang, six, dix-huit et neuf ont quadruplé leur titre ; soit, pour les enfants de plus de quatre mois : 4/11, 11/11 et 6/11 respectivement pour les types 1 - 2 et 3 ainsi qu'il apparaît sur le tableau XII.

T A B L E A U X I I

ENFANTS QUI ONT PRESENTE DES TROUBLES ET ONT MULTIPLIE LEUR TITRE PAR QUATRE

Age	Nombre	Type 1	Type 2	Type 3
- 1 mois	4	1/4	4/4	2/4
- 3 mois	4	1/4	3/4	1/3
- 5 mois	2	2/2	2/2	0/2
- 6 mois	1	1/1	1/1	1/1
6 mois	8	1/8	8/8	5/8
Total :	1 ponction non faite 20			

Tout âge : 6/19 18/19 9/19

Plus de quatre mois : 4/11 11/11 6/11

Ces constatations qui concordent d'ailleurs avec celles d'autres auteurs (2) nous ont conduits à penser que les facteurs extrinsèques d'interférence homotypique ou hétérotypique ne sont sans doute pas responsables de l'échec relatif à l'immunisation contre le type 1. Il est probable que les mauvaises conditions dans lesquelles le vaccin a voyagé ont modifié sa valeur : les lots successifs qu'il est recommandé de garder à - 50 ° C, ont subi, au moins, deux décongélations-recongélations. C'est la raison pour laquelle il a été décidé de procéder à un titrage du vaccin.

C H A P I T R E V

CONCLUSIONS

C O N C L U S I O N S

La vaccination par vaccin poliomyélitique vivant, trivalent, préparé avec les souches Sabin, a été mise en oeuvre chez cent-quatre-vingt-dix-huit enfants âgés de une semaine à trois ans vivant dans une pouponnière comportant quatre-vingts lits dans laquelle avaient évolué, au cours des années précédentes, plusieurs cas de poliomyélite paralytique. Diverses considérations d'ordre épidémiologique, prophylactique, social et psychologique ont conduit à vacciner, chaque semaine, tous les enfants entrant dans la pouponnière, quel que soit leur âge, et bien que plusieurs observateurs aient admis qu'il n'était pas souhaitable de donner le vaccin trop tôt après la naissance.

Une enquête épidémiologique et virologique poursuivie pendant cinq mois et demi avant la vaccination a confirmé les données acquises sur la diffusion du virus poliomyélitique après l'apparition d'un cas de maladie dans une collectivité de nourrissons et a permis de n'administrer le vaccin que lorsque des sondages ne révélaient plus de circulation de virus - ce qui n'excluait pas cependant sa persistance.

Les enfants ont ingéré deux fois, à huit semaines d'intervalle, 2 ml d'un vaccin trivalent - un prélèvement de selles et de sang étant faits immédiatement avant la vaccination, une prise de sang était faite, à nouveau, quatre semaines après la deuxième prise de vaccin.

L'efficacité du vaccin n'a pu être apprécié que par le titrage des anticorps, avant et après vaccination, et, en considérant comme significative d'une immunité consécutive à la vaccination la constatation, dans les sérums prélevés après la vaccination, d'un titre quatre fois plus élevé que celui constaté avant celle-ci.

Il ressort essentiellement de ces titrages :

- que les nourrissons, entre la naissance et la fin du quatrième mois, n'acquièrent des anticorps que dans une proportion beaucoup plus faible que ceux âgés de plus de quatre mois (respectivement pour les types 1, 2 et 3 : 19,7 % - 58,4 % - 45,7 %), ce qui confirme des constatations antérieures ;

- que cette difficulté à acquérir des anticorps dans les mois qui suivent la naissance ne paraît pas due uniquement à l'immunité transmise par la mère ;

- que pour les enfants de quatre mois à trois ans, l'élaboration significatives d'anticorps a été constatée chez 54 % pour le type 1, 95,2 % pour le type 2 et 84,5 % pour le type 3.;

- Que chez les enfants n'ayant aucun anticorps avant la vaccination, ceux-ci sont apparus, après la vaccination, dans les pourcentages respectifs de 61 %, 100 % et 77 % pour les types 1, 2 et 3.

L'immunisation moins satisfaisante pour le type 1 que pour les deux autres types 2 et 3 pourrait avoir pour cause :

- soit une certaine interférence, soit avec des virus poliomyélitiques, soit avec d'autres entérovirus, qui ont été constatés chez certains enfants avant la vaccination - encore que la preuve formelle n'ait pu en être apportée ;

- soit une interférence entre les trois virus poliomyélitiques entrant dans la composition du vaccin ou à une teneur insuffisante des vaccins en virus type 1 ;

- soit à une altération du vaccin du fait des variations de température auxquelles il a été soumis au cours du transport, cette altération, qu'elle soit qualitative ou quantitative, étant plus marquée pour le type 1. Cette dernière hypothèse est en cours de vérification.

Il n'a pas été observé chez les vaccinés d'infection méningée ou paralytique de type poliomyélitique. Quelques troubles diges-

tifs avec diarrhée et deux cas de gastro-entérite ont évolué chez les enfants vaccinés, sans qu'on puisse établir le rôle du vaccin dans leur déterminisme.

Le Président de la Thèse :
Pr SOHIER.

VU, le Doyen :
H. HERMANN.

VU et permis d'imprimer
LYON, le 10 Juin 1963

Le Recteur, Président du
Conseil de l'Université,
P. LOUIS.

-=-=-=-=-=-=-=-=-=-

B I B L I O G R A P H I E

limitée à quelques revues générales et à quelques publications relatives à l'utilisation du vaccin vivant trivalent et à la vaccination des jeunes enfants.

1 BATSON (R.), CHRISTIE (A.), CHEATHAM (W.)
The infant's serologic response to live poliomyelitis virus vaccine. J.A.M.A. 1962, 180/3, 193-197.

2 BELADI (I.), SZOLLOSY (E.), KUKAN (E.), JANOSSY (G.), AGOSTON (E.)
Virological investigations in connection with feeding of live polic vaccine in Hungary. 9° Hungarian-Soviet Médical conference 28-30 septembre 1960.

3 Bulletin épidémiologique - 16 novembre 1962 - Poliomyélite paralytique - Ministère de la Santé et du Bien-Etre Social - Canada.

4 BUSER (F.), DOSTAL (V.), BARANDUN (S.), WITSCHI (H.P.), HAENZEL (J.),
Immunological problems of the vaccination of newborn and very young infants with live avirulent poliovirus. Med. Hyg. 1962, 548, 393.

5 BUSER (F.), SCHAR (M.)
Poliomyelitis vaccination with live poliovirus.
Am. Jour. of Diseases of children 1961, 101, 568-574.

6 DANE (D.S.), DICK (G.W.), BRIGGS (M.), NELSON (R.), Mc ALISTER (J.), CONNOLLY (J.H.), HAIRE (M.), Mc KEOWN (F.), FIELD (C.M.)
Vaccination against poliomyelitis with live virus vaccines. 6°:Changes in Sabin type 1 oral vaccine virus after human passage.
Brit. Med. Jour. 1961, vol. i i, 259-265.

7 DANE (D.S.), DICK (G.W.), BRIGGS (M.), NELSON (R.), Mc ALISTER (J.), CONNOLLY (J.H.), Mc KEOWN (F.), FIELD (C.M.)
Vaccination against poliomyelitis with live virus vaccines. 8° : Changes in Sabin type 1 oral vaccine virus after multiplication in the intestinal tract.
Brit. Med. Jour. 1961, vol. ii, 269-271.

8 DEBRE (R.), CELERS (J.), DROUHET (V.)
Vaccination anti-poliomyélitique par voie orale avec le vaccin à virus atténué (Souches Sabin) à partir de l'âge de trois mois.
Compt. rendu Séance Acad. Scien. 1962, 254, 195-199.

9 DOSTAL (V.), BUSER (F.), HAENZEL (J.), WITSCHI (H.P.), REY (J.), BARANDUN (S.)
Problèmes immunologiques de la vaccination avec le virus vivant atténué de polio chez les nouveau-nés.
Archiv. für die Gesmte Virusforschung 1963, 13/1-3, 50-53.

10 FRIEDMAN (R.M.), KIRSCHSTEIN (R.L.), BORMAN (G.S.), ROBBINS (F.)
Characteristics of Sabin type 1 poliovirus after gastro-intestinal passage in newborn infants 1° Monkey neuro-virulence and temperature marker findings.
Am. Jour. of Hyg. 1962, 76/2, 137-143.

11 HOSKINS (J.M.), HOBSON (D.), UDALL (V.), MADLAND (T.), GOFFE (A.P.), STUART-HARRIS (C.H.), HERZOG (E.G.),
Small-scale trial with Sabin attenuated type 1 poliovirus vaccine in a semi-closed community.
Brit. Med. Jour. 1962, vol. ii, 747-753.

12 KOCHS (H.),
Live polio virus vaccination in West-Berlin.
Am. Jour. Publ. Health 1962, 52/4, 611-615.

13 LEVINE (S.), GOLDBLUM (N.), FRIEDMAN (E.)
Virologic findings and antibody response of newborns fed multiple type oral poliomyelitis vaccine.
Am. Jour. Hyg. 1961, 74/1, 95-103.

14 MAYER (M.), RAIMBAULT (G.), MORALI-DANINOS (A.), DUCAS (P.), CELERS (J.), DROUHET (V.), BOUE (A.)
Etude de l'immunité anti-poliomyélitique spontanément acquise au cours des derniers mois de grossesse. Sa transmission et sa persistance chez les nouveau -nés.
Gyn. Obst. 1962, 61/2, 200-209.

15 PAUL (J.R.), HORSTMANN (D.M.), RIORDAN (J.T.), OPTON (E.M.), NIEDERMAN (J.C.), ISACSON (E.P.), GREEN (R.M.)
An oral poliovirus vaccine trial in Costa-Rica.
Bull. Org. Mond. Santé 1962, 26, 311-329.

16 PEARSON (R.J.C.), MILLER (D.G.), PALMIERI (M.L.)
Reactions to the oral vaccin.
Yale Jour. of Biol. and Med. 1962, 34/5, 498-504.

17 PLOTKIN (A.)
Factors influencing a successfull vaccination with live polio virus. - 6° Congres international de standardisation microbiologique -
Wiesbaden Allemagne 1960.

18 TOMLINSON (A.J.H.), DAVIES (J.)
Trial of living attenuated poliovirus vaccine.
Brit. Med. Jour. 1961, vol. ii, 1037-1044.

19 ROBERTSON (H.E.), ACKER (M.S.), DILLENBERG (H.O.), WOODROW (R.), WILSON (R.J.), Mac LEOD (D.R.E)
Community-wide use of a "balanced" trivalent oral polio-virus vaccine (Sabin).
Canadian Jour. Public Health 1961, 53, 179-191.

20 SABIN (A.B.)
Oral poliovirus vaccine. Recent results and recommandations for optimum use.
Roy. Soc. Hlth. J. 1962, 82, 51-59.

21 SOHIER (R.)
VII° Symposium de l'association européenne contre la poliomyélite.
Oxford 17-20 sept. 1961. Rev. Hyg. et Med. Soc. 1962, 10/1, 39-56.

22 ZACEK (K.), ADAM (E.), ADAMOVA (V.), BURIAN (V.), REZACOVA (D.), SKRIDLOVSKA (E.), VANECKOVA (N.), VONKA (V.)
Mass oral (Sabin) poliomyelitis vaccination. Virological and serological surveillance in Czechoslovakia 1958-1959 and 1960.
Brit. Med. Jour. 1962, 5285, 1091-1098.

-=-=-=-=-=-=-=-=-=-=-=-

TABLE DES MATIERES

I - INTRODUCTION 1

II - MODALITES DE MISE EN OEUVRE DE LA VACCINATION 3

. Conditions de l'étude 4
. Techniques employées 7
. Situation épidémiologique de la pouponnière antérieurement à la vaccination 11
. Etat sanitaire de la pouponnière au cours de la vaccination 15

III - RESULTATS :

/A/ Essai d'appréciation de l'efficacité de la vaccination 23

a) Observation clinique 23
b) Etude immunologique 24

1). Résultats globaux 25
2). Résultats suivant l'âge des enfants .. 27
3). Résultats obtenus avec les enfants âgés de plus de quatre mois 28
4). Résultats obtenus avec les enfants sans anticorps pour les trois types 29

/B/ Essai d'appréciation de l'inocuité de la vaccination 30

IV - DISCUSSION 30

V - CONCLUSIONS 35

VI - BIBLIOGRAPHIE 38